2

DATE DUE

	[illegible]		
GAYLORD			PRINTED IN U.S.A.

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

81. Band

(Mit 72 Figuren, 25 Kurven und 2 Tafeln

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1917

Erstes bis drittes Heft

Ausgegeben am 5. Juni 1917.

Viertes bis sechstes Heft

Ausgegeben am 26. Juli 1917.

I.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Kiel.

Klinische und experimentelle Beobachtungen über Benzinvergiftung.

Von

Prof. **A. Böhme**, Kiel und Dr. **R. Köster**, Flensburg, früher Kiel.

Fälle von Vergiftung mit Benzin — einem Destillationsprodukt des Petroleums, das in der Hauptsache aus Hexan C_6H_8 und Heptan C_7H_{14} besteht — sind nicht sehr häufig. Sie ereignen sich im allgemeinen entweder durch Einatmung von Benzindämpfen in gewerblichen Betrieben, in denen mit Benzin gearbeitet wird, oder durch Trinken von Benzin, das meist aus Versehen, nur selten zum Zwecke des Selbstmordes genommen wird. Die überwiegende Mehrzahl der durch Trinken von Benzin entstandenen Vergiftungen betrifft Kinder und hat bei diesen meist rasch zum Tode geführt. Die durch Trinken entstandenen Vergiftungen der Erwachsenen sind demgegenüber meist leichter verlaufen.

Die Vergiftung durch Inhalation von Benzin führt sehr rasch zu Ohnmacht und tiefer Bewußtlosigkeit, Zyanose, Reflexstörungen, gelegentlich Krämpfen und Lähmungen (Foulerton[1]), Siemon[2]), Burgi[3]), Wichern[4])), also zu einer auf Vergiftung des Zentralnervensystems beruhenden tiefen Narkose. Wird der Erkrankte rasch genug aus den Benzindämpfen entfernt, so tritt meist baldige Erholung ein. Es können unter Umständen noch später länger dauernde Schädigungen des Zentralnervensystems sich einstellen (Peters[5]), Neuritis retrobulbaris, Dorner[6]), Rückenmarkserkrankung).

1) Lancet 1886, S. 865.
2) Monatsschr. f. Unfallheilk. 1896, Bd. III, S. 366.
3) Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1906, Bd. 36, S. 11.
4) Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 1.
5) Deutsch. med. Wochenschr. 1900, Vereinsbeil., S. 249.
6) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1915.

In den — meist bei Kindern beobachteten — Fällen tödlicher oraler Vergiftung kam es ebenfalls rasch zu Bewußtlosigkeit, Zyanose und Kälte der Haut, Weite und Reaktionslosigkeit der Pupillen. Der Tod trat schon nach wenigen Minuten oder doch innerhalb einiger Stunden ein. Die Autopsie ergab häufig Lungenblutungen (Racine[1]), Burgl[2]), Klare[3]), Jaffé[4])). In einigen Fällen längerer Dauer bei Erwachsenen kam es zu Pneumonie oder putrider Bronchitis. Meist wurden leichte Veränderungen der Schleimhaut des Verdauungstraktus (Hyperämie, kleine Blutungen), ferner leichte Nierenveränderungen mit Albuminurie gefunden. Racine und Burgl beobachteten außerdem hämolytische Veränderungen. In anderen Fällen (Falk[5]), Rosenthal[6])) wird der Sektionsbefund als negativ bezeichnet. Jedenfalls ist sowohl das klinische wie das anatomische Bild der oralen Vergiftung aus einer ganzen Reihe verschiedenartiger Veränderungen zusammengesetzt. Während bei Kindern der Tod meist schon nach Einnahme von etwa 10—15 g eintrat, vertragen Erwachsene oft viel größere Dosen, ohne schwerere Vergiftungserscheinungen zu bekommen. In Fall 3 von Wichern war selbst nach Einnahme von $^1/_4$ l Benzin nur zeitweise Bewußtlosigkeit und danach völlige Wiederherstellung eingetreten.

Zwei in der medizinischen Klinik in Kiel in den Jahren 1912 und 1913 beobachtete Fälle von oraler Benzinvergiftung, die ebenfalls diesen Unterschied in den Symptomen zwischen Kind und Erwachsenem zeigen, mögen zur Kenntnis des Krankheitsbildes beitragen.

Fall 1.

2jähriges Kind, hat mittags gegen 12 Uhr aus einer auf dem Tisch stehenden Flasche Benzin getrunken. Die Menge kann nach dem noch in der Flasche verbliebenen Rest nur gering gewesen sein, etwa 7 ccm. Das Kind schrie auf, gleich nachdem es getrunken hatte, hustete und spie etwas blutige Flüssigkeit aus. Erbrechen trat zunächst nicht ein. Die Mutter brachte das Kind sofort nach der Klinik. Das kräftig entwickelte, gut genährte Kind ist unruhig, reagiert dabei nicht auf Anruf. Haut sehr blaß und kalt, am Rumpf bläulich-weiß marmoriert, an den Extremitäten und dem Gesicht stark zyanotisch. Im Rachen blutige schaumige Massen. Dys- und Tachypnöe. 38 Atemzüge in der Minute. Das Kind stöhnt bei jeder Exspiration. Verschärftes Atemgeräusch, Herztöne rein, sehr beschleunigt, 200 in der Minute, regelmäßig. Puls kaum fühlbar. Abdomen

1) Vierteljahrschr. f. ger. Med. 1901, Bd. 22.
2) Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 412.
3) Ärztl. Sachverständ.-Zeitung 1907, S. 93.
4) Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 175.
5) Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1892, Bd. 3.
6) Zentralblatt f. inn. Med. 1894, S. 281.

etwas aufgetrieben. Epigastrium druckempfindlich. Muskelwiderstand beim Betasten. Pupillen von mittlerer und gleicher Weite, Lichtreaktion vorhanden. Temperatur 37,4°. Die sofort nach der Aufnahme vorgenommene Ausheberung des Magens ergibt etwas blutig gefärbte, stark nach Benzin riechende Flüssigkeit. Im Destillat des Mageninhalts Benzin nachgewiesen. Der Magen wird klar gespült. Danach Milch mit 2 Teelöffel Pulv. Liquir. compos. durch die Sonde eingeführt und Kampfer subkutan gegeben. Nach einem warmen Bade mit kühlen Übergießungen wird die Atmung etwas ruhiger, das Kind schläft ein. In den folgenden Stunden erbricht es mehrmals etwas blutige Flüssigkeit. Die Zyanose wird stärker. Die Weite der Pupillen wechselt stark, die Lichtreaktion wird geringer. Das Kind entleert braunroten Urin, der reichlich Eiweiß und viel Sediment enthält, das mikroskopisch größtenteils aus gelblichen, feinkörnigen Massen, vereinzelten geschrumpften roten Blutkörperchen und mehreren granulierten Zylindern besteht. Die Guajakprobe auf Blut fällt stark positiv aus. Der Urin zeigt bei genügender Verdünnung das typische Methämoglobinspektrum. Er riecht nicht nach Benzin. Dieses läßt sich auch nicht durch Destillation aus dem Urin gewinnen. Unter zunehmender Zyanose und Atemnot tritt um $3^3/_4$ Uhr der Tod ein.

Am nächsten Vormittag wurde im hiesigen pathologischen Institut die Sektion ausgeführt. Haut blaß. Totenflecke heller als gewöhnlich. Runzelung der Rachenschleimhaut und der aryepiglottischen Falten (abgelaufenes Ödem?), Blässe der Ösophagusschleimhaut. Glasiger Schleim auf der stark geschwollenen blassen Magenschleimhaut. Diese zum Teil abgelöst. Drei kleine Petechien der hinteren Magenwand. Jejunum fast leer. Der spärliche Dünndarminhalt besteht mikroskopisch fast ausschließlich aus Massen von Zylinderepithelien, die zum Teil zusammenhängende Fetzen bilden. Daneben vereinzelte Erythrocyten. Hyperämie der Schleimhaut einzelner Schlingen. Sehr weiche trübe Leber. — Fleckige Hyperämie der Milz. Starke Trübung und Hyperämie der Nieren. Eng kontrahierte Blase mit Spuren eines etwas bräunlichen Urins.

Das Epithel der Bowmanschen Kapseln izt zum Teil desquamiert; in den Kapseln etwas Exsudat. Die Tubuli recti enthalten zum Teil hyaline Zylinder, zum Teil auch degenerierte Erythrocyten. Im Nierenbecken Haufen von Epithelien und Erythrocyten.

Hyperämie der Tracheal- und Bronchialschleimhaut, Aspiration von Mageninhalt bis in die Bronchien des 3. Grades. Umfangreiche Blutungen in das Lungenparenchym und die Pleura, links stärker als rechts. In der linken Brusthöhle etwa $^1/_4$ l rötliche Flüssigkeit, die gelöstes Hämoglobin enthält. Das Sediment der Pleuraflüssigkeit enthält neben roten verhältnismäßig viel weiße polymorphkernige Leukocyten. Gefäßintima, Herzklappen weiß. Keine intravasale Hämoglobinämie.

Sehr starke Hyperämie der grauen Hirnsubstanz. Ödem der Leptomeninx, Ödem des Gehirns (Gewicht 1250 g). Starke Blutfüllung des Plexus und der Tela chorioidea. Leicht rötliche, etwas durchscheinende Färbung der nicht vermehrten Ventrikelflüssigkeit.

Hier hat also eine verhältnismäßig kleine Menge von Benzin die tödliche Vergiftung herbeigeführt. Im Vordergrunde des klinischen

und anatomischen Befundes stehen die Lungenerscheinungen: Aspiration von benzinhaltigem Mageninhalt bis in die Bronchien 3. Grades. Zahlreiche Lungenblutungen. Blutige Ergüsse in die beiden Pleuren. Die Angabe, daß das Kind gleich nach dem Trinken gehustet und etwas blutige Flüssigkeit ausgespien, aber nicht erbrochen hat, läßt wohl annehmen, daß es sich sofort beim Trinken verschluckt hat und daß also von Beginn der Vergiftung an das Benzin direkt auf die Lungen einwirken konnte. Die von vornherein bestehende starke Tachy- und Dyspnoe, die Blässe und Zyanose ließen sich auf diese Weise gut als Erstickungserscheinungen erklären. Allerdings ist auch die Möglichkeit gegeben, daß das schwer benommene Kind bei dem späteren mehrmaligen Erbrechen Mageninhalt aspiriert hat.

Als lokale, beim Trinken entstandene Wirkung ist wohl die Runzelung der blassen Rachenschleimhaut und der aryepiglottischen Falten aufzufassen, die vielleicht auf ein anfängliches akutes Ödem hinweist. Der Magen zeigt außer einigen kleineren Blutungen eine teilweise Abhebung des Epithelbelags. Dementsprechend besteht der spärliche Dünndarminhalt fast ausschließlich aus abgestoßenen Epithelien, denen einige Erythrocyten beigemischt sind. Klinisch hatte sich die Magenschädigung durch blutiges Erbrechen zu erkennen gegeben. — Auch hier am Verdauungstraktus handelt es sich um die unmittelbaren lokalen Wirkungen des aufgenommenen Benzins.

Bemerkenswert sind die Urinveränderungen. Bereits intra vitam wurde ein braunroter, eine konzentrierte Methämoglobinlösung darstellender Urin abgeschieden, der reichlich Eiweiß enthielt und in dessen Bodensatz neben zahlreichen Farbstoffkörnchen auch noch stark geschrumpfte, aber deutlich zu erkennende Erythrocyten vorhanden waren. Da weder eine Hämoglobinämie noch Methämoglobinämie bestanden hatte, so ist anzunehmen, daß durch das resorbierte Benzin die Nieren in der Weise geschädigt sind, daß es zu starker Albuminurie und Hämaturie gekommen ist. Die Methämoglobinbildung dürfte erst extrarenal erfolgt sein. Die durch das Benzin hervorgerufene Nierenschädigung läßt sich auch mikroskopisch deutlich erkennen.

Im Gehirn und seinen Häuten bestand eine starke Hyperämie und ein hochgradiges Ödem, die auf die Wirkung des resorbierten Benzins zu beziehen sind. Der bluthaltige Pleuraerguß zeigte erhebliche Hämolyse. Auch in der Hirnventrikelflüssigkeit schien eine leichte Hämolyse eingetreten zu sein. Eine weitere Umwandlung des Farbstoffes war in der Brusthöhle nicht eingetreten. Das Spektrum gab die für Oxyhämoglobin charakteristischen Linien. Wie bereits

erwähnt, wies das intravasale Blut keine Veränderungen auf. Die Hämolyse in der Pleura und den Hirnventrikeln konnte also erst nach Abscheidung der Flüssigkeit aus dem Blut entstanden sein.

Der Fall stimmt in bezug auf die Veränderungen am Verdauungstraktus, den Lungen- und Gehirnerscheinungen mit dem überein, was bereits wiederholt beschrieben ist. Auch leichte Albuminurie und leichte degenerative Nierenveränderungen sind beobachtet worden. Eine so intensive Nierenblutung, wie sie hier vorgelegen hat, ist uns dagegen aus der Literatur nicht bekannt, ebensowenig die Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin, die hier im Urin vor sich gegangen war.

Nur selten sind Blutveränderungen beobachtet worden.

Racine erwähnt die eigentümliche kirschrote Farbe des Blutes und Rotfärbung aller Organe, auch der weißen Hirnsubstanz. Burgl fand hämolysierte Pleuraergüsse und rosarote Färbung der Herzklappen und Sehnenfäden. Beide Autoren messen diesen Blutveränderungen einen wesentlichen Anteil am Vergiftungsbilde zu. Racine verweist auf frühere Versuche von Starkow[1]), durch die eine hämolytische Wirkung des Benzins festgestellt sei. Nun spricht Starkow zwar von der hämolytischen Wirkung des Benzins, aber nach den angegebenen Formeln der Benzinderivate handelt es sich nicht um Benzin, sondern um Benzol. Klare, der in neuerer Zeit sich die Frage einer etwaigen hämolytischen Wirkung des Benzins vorlegt, hat völlig negative Ergebnisse bei seinen Reagenzglasversuchen, und auch die neuesten Bearbeiter, wie Jaffé und Erben[2]), lehnen eine hämolytische Wirkung des Benzins ab.

Fall 2.

19 jähriges Mädchen hat morgens 8 Uhr, um sich das Leben zu nehmen, etwa 75 ccm Benzin und 15 ccm Terpentinöl getrunken. Sie wurde bewußtlos. Der etwa 2 Stunden später hinzugerufene Arzt spülte den Magen gründlich aus. Gegen 12 Uhr kam sie wieder zu Bewußtsein, war aber noch benommen. Um 3 Uhr wurde sie in die Klinik gebracht.

Mittelgroßes Mädchen von mittlerem Ernährungszustande, Gesicht etwas gedunsen, sonst keine abnorme Färbung.

An der Unterseite der Zungenspitze mehrere linsengroße, weißlich belegte Verätzungen. An der Lippenschleimhaut eine punktförmige Blutung. Die hintere Rachenwand erscheint ganz leicht schleierhaft belegt. Pupillen reagieren etwas träge. Puls 100, sehr weich und wenig gefüllt, Blutdruck 88 mm Hg nach Riva-Rocci. Organbefund sonst völlig normal.

---

1) Virchows Archiv 1871, Bd. 52, S. 464.

2) Erben, Vergiftungen. Wien und Leipzig 1910.

Die Patientin ist sehr deprimiert, antwortet nur wenig, ist aber klar und macht keinen schwerkranken Eindruck.

Am nächsten Tage ist sie völlig wohl, der Blutdruck ist auf 117 mm Hg gestiegen. Der Urin ist dauernd eiweißfrei. Hier hat also die große Menge von 75 ccm Benzin (+ 15 ccm Terpentin) lediglich eine mehrstündige Bewußtlosigkeit, eine vorübergehende Senkung des Blutdrucks und leichte Verätzungen in der Mundhöhle hervorgerufen. Nach 24 Stunden waren bereits alle Krankheitserscheinungen — außer den Verätzungen — wieder geschwunden. Lungenerscheinungen hatten gar nicht vorgelegen. Die Allgemeinvergiftung hatte sich lediglich in Form einer Narkose abgespielt. Das Bild wich stark von dem des vorhergehenden Falles ab.

Wir versuchten uns durch Reagenzglas- und Tierversuche weiteren Aufschluß über den Mechanismus der Vergiftung zu verschaffen. Angesichts der widersprechenden Urteile über die Einwirkung des Benzins auf das Blut schien es uns erforderlich, über die Frage der hämolytischen Wirkung des Benzins neue Versuche anzustellen. Benzin mischt sich nicht mit Blut oder einer Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen. Man darf sich daher nicht wundern, wenn beim bloßen Zusammenbringen von Blut und Benzin eine Hämolyse nicht eintritt. Bei gründlichem und längerem Schütteln von Blut und Benzin im Reagenzglas sahen wir dagegen innerhalb von 12—18 Stunden meist eine teilweise Hämolyse eintreten, wenn auch nicht regelmäßig, während die Kontrollen noch unverändert waren. Auch hierbei ist naturgemäß die Einwirkung des Benzins auf die Blutkörperchen nur oberflächlich, da eine eigentliche Mischung doch ausbleibt.

Mit Regelmäßigkeit ist eine kräftige Hämolyse zu erhalten, wenn man eine gesättigte Lösung von Benzin in Rinderserum auf die Blutkörperchen längere Zeit einwirken läßt. Das Serum wird eine halbe Stunde mit etwa der gleichen Menge Benzin stark geschüttelt. Es bildet sich eine Emulsion, aus der sich allmählich wieder eine klare Flüssigkeit absetzt. Dieses klare Benzinserum ließen wir nun im verschlossenen Röhrchen auf Rinderblut oder gewaschene Rinderblutkörperchen unter mehrfachem Umschütteln bei 37° einwirken. Die Hämolyse tritt nur langsam ein. Nach dreistündiger Einwirkung war in der Mischung von 1—4 Tropfen Benzinserum und 2 ccm gewaschener 10%iger Rinderblutkörperchen-Aufschwemmung noch keine Veränderung eingetreten. 8 Tropfen Benzinserum und 2 ccm Blutkörperchen-Aufschwemmung ergaben in 3 Stunden leichte, 16 Tropfen Benzinserum und 2 ccm Aufschwemmung stärkere Hämolyse. Nach 6 Stunden war dagegen schon im Glase mit nur 1 Tropfen Benzinserum starke, mit 8 Tropfen völlige Hämolyse eingetreten, während die Kontrollen, die Blutkörperchen-Aufschwemmung und gewöhnliches

Serum enthielten, noch unverändert waren. Eine hämolytische Wirkung des Benzins ist also mit Sicherheit bei etwas längerer Einwirkung nachzuweisen.

Die hämolytische Beschaffenheit der Pleuraexsudate in den Fällen von Racine und von uns wird daher verständlich. Auch eine intravasale Hämolyse, die wohl bei Racine und Burgl vorgelegen hat, wird man für möglich halten. Aus dem strömenden Blut wird aber das Benzin vielleicht wieder rasch entfernt. Die Einwirkung des Benzins auf die Erythrocyten wird in abgeschlossenen Körperhöhlen wohl intensiver sein, besonders wenn, wie es mit den Lungen der Fall ist, Benzin dort aus dem Blute ausgeschieden wird, sich dort also wohl in größeren Konzentrationen ansammeln kann.

Es liegen bereits einige Tierversuche über die Benzinvergiftung vor, die sich allerdings meistens auf die Inhalation des Benzins bezogen. Hierbei waren die Tiere unter zentralen Vergiftungserscheinungen gestorben (Montalti[1]), Felix[2]), Weißenberg[3])).

Die orale Vergiftung mit ihren zur Hauptsache anderen Symptomen war zur Zeit unserer Versuche experimentell nur wenig bearbeitet. Montalti hatte eine toxische Gastroenteritis dabei beobachtet und bezeichnet als tödliche Dosis eine Menge von 7 g pro Kilogramm. Klare sah bei oraler Vergiftung den Tod unter zerebralen Erscheinungen eintreten. War aus Versehen Benzin in die Lunge gelangt, so traten Lungenblutungen ein. Die Arbeit von Jaffé lag damals noch nicht vor. Jaffé sucht festzustellen, ob die bei der klinischen wie bei der experimentellen Benzinvergiftung nicht seltenen Lungenblutungen nur auf die direkte Einwirkung von aspiriertem Benzin zu beziehen sind, oder ob sie auch infolge Ausscheidung des Benzins aus dem Blut in die Lungen auftreten können. Er brachte zu diesem Zweck das Benzin direkt in den freigelegten Ösophagus oder Magen ein und beobachtete dabei häufig Lungenblutungen, entschied sich danach dafür, daß auch die Ausscheidung des Benzins in die Lungen zu Blutungen führen kann. Gastrointestinale und Blutveränderungen beobachtete Jaffé nicht.

Unsere Versuche galten zunächst ebenfalls der Frage nach der Herkunft der Lungenblutungen, ferner der der Einwirkung auf das Blut. Wenn sie in bezug auf den ersten Punkt auch durch die Arbeit Jaffés überholt sind, so bieten sie doch in anderer Hinsicht manche Eigenheiten, die uns zu ihrer Mitteilung veranlassen.

---

1) Zit. nach Virchow-Hirschs Jahresbericht 1890, Bd. 1, S. 408.
2) Dt. Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege 1872, Bd. 4, S. 266.
3) Dissertat. Würzburg 1904.

Einige orientierende Versuche galten der lokalen Einwirkung des Benzins. Durch die Beobachtungen von Pürchhauer[1]), Levy[2]), Hörrmann[3]), Sehrwald[4]) ist nachgewiesen, daß Benzin, dessen Verdunstung verhindert wird, lokale Nekrosen auf der Haut hervorrufen kann. In den Hohlräumen des Körpers ist nun das Benzin ebenfalls am Verdunsten gehindert, eine Ätzwirkung daher naheliegend. Um diese zu prüfen, wurden Organstückchen gesunder Tiere für 24 Stunden in Benzin und andere zur Kontrolle in NaCl-Lösung eingelegt. Die in Kochsalz aufbewahrte Magenwand zeigte keine gröberen Veränderungen, dagegen war im Benzinversuch das Magenepithel größtenteils in eine gallertige leicht abstreifbare Masse umgewandelt, die mikroskopisch aus Massen einzelner oder in Verbänden liegender, ziemlich gut erhaltener Epithelien bestand.

Ein in Benzin aufbewahrtes Lungenstück sieht — besonders in seinen Randpartien — wesentlich heller aus als das Kontrollstück. Der leicht ausdrückbare Saft enthält sehr große Mengen von Alveolar- und Bronchialepithelien. Der aus der Kontrollunge ausgedrückte Saft enthält zwar reichlich Erythrocyten, aber nur vereinzelte Epithelien. Das Benzin hat danach die Fähigkeit, die Gewebe so zu verändern, daß die Epithelien sich leicht ablösen. Sie selbst werden dabei nur in geringerem Maße verändert. Es macht den Eindruck, als wenn die Kittsubstanz zwischen den Epithelien der Auflösung verfällt. Die lokale schädigende Wirkung wird also durch diese Versuche bestätigt.

Die folgenden Versuche galten der stomachalen Vergiftung.

Versuch 1.

Einem Kaninchen, das 4 Tage gehungert hat, wurden 20 ccm Benzin durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Es starb nach 6 Tagen. Die Schleimhaut des Magens und zum Teil auch des Dünndarms war leicht abstreifbar, die Leber stark hyperämisch, die Niere getrübt; die Lungen wiesen mehrfache Blutungen auf, der Blasenurin enthielt reichlich Eiweiß, Zelltrümmer und einzelne granulierte Zylinder.

Versuch 2.

Ein Hund von 1 kg Gewicht, der nach $1^1/_2$ tägigem Hungern 25 ccm Benzin mit der Schlundsonde erhalten hatte, starb nach 36 Stunden. Un-

1) Münch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 42.
2) Ebenda 1911, Nr. 6.
3) Ebenda 1911, Nr. 21.
4) Deutsche med. Wochenschrift 1913, Nr. 7.

mittelbar nach der Einführung des Benzins war sein Gang taumelnd, in den nächsten Stunden war das Tier sehr unruhig.

Auch hier zeigte sich wieder eine erhebliche Desquamation der Magenschleimhaut, Hyperämie der Leber, Nierentrübung, einzelne Lungenblutungen. Die Luftwege waren frei von Aspirationen. Der Urin enthielt etwas Eiweiß und mikroskopisch Haufen von Epithelien.

In beiden Versuchen zeigte sich also die schädigende Wirkung des Benzins auf Magen, Nieren und Lungen.

Versuch 3.

Während der Hund des Versuchs 2 bereits nach $1^1/_2$ Tagen starb, blieb ein gleich schwerer Hund, der nach 2tägigem Hungern fast die doppelte Benzinmenge (40 ccm per Schlundsonde) erhalten hatte, fast 3 Wochen am Leben. Auch hier trat nach der Einführung des Benzins der taumelnde Gang, später die große Unruhe des Tieres auf. Der Urin enthielt anfangs wenig, später mehr Eiweiß, Zelltrümmer, später auch Leukocyten und einzelne granulierte Zylinder. Die Sektion wurde nicht gemacht.

Eine unverhältnismäßig große Dose hatte bei diesem Tier also erst nach längerer Zeit den Tod herbeigeführt. Schwere akute Erscheinungen hatten gefehlt. Mit Rücksicht auf die besondere Empfindlichkeit der Kinder gegenüber der Benzinvergiftung wurden zu den nächsten Versuchen drei junge 3 Wochen alte Hunde des gleichen Wurfs benutzt. Sie erhielten — ebenfalls durch die Schlundsonde — 15—25 ccm Benzin. Auch hier blieben bei dem ersten dieser Hunde schwere akute Vergiftungserscheinungen aus. Er wurde nach 4 Tagen getötet. Die beiden anderen Tiere, die ebenfalls ohne schwere akute Erscheinungen geblieben waren, wurden deshalb schon nach 24 Stunden getötet, um festzustellen, welche Veränderungen kurze Zeit nach der Vergiftung beständen.

Versuch 4.

3 Wochen alter Hund, 4 Stunden gehungert, dann 15 ccm Benzin durch Schlundsonde. Erbricht einen Teil des Benzins, 11 Stunden später an die Mutter gelegt. Bleibt dauernd munter. Urin eiweißfrei. Nach 4 Tagen entblutet. Organe ohne Besonderheiten, ebenso der Magen- und Koloninhalt bei mikroskopischer Untersuchung. Der Duodenalinhalt enthält dagegen Zylinderepithelien und einzelne Pigmenthäufchen.

Hier ist infolge des frühzeitigen Erbrechens wohl nur wenig Benzin zur Resorption gelangt, schwerere Vergiftungserscheinungen haben dementsprechend gefehlt. Die Schädigung des Verdauungstraktus zeigt sich im Befunde des Duodenalinhalts.

Versuch 5.

Hund, 3 Wochen alt. Nach 24stündigem Hungern 25 ccm Benzin per Schlundsonde. Ein wenig davon wird regurgitiert und vielleicht aspiriert. Der Hund ist danach sehr matt, fällt um, bekommt Krämpfe (Erstickung?). Am nächsten Morgen ist er völlig munter. Nach 24 Stunden wird er entblutet. Der Magen enthält reichliche dicke, klare Schleimmassen, die stellenweise gelblich und rötlich gefärbt sind. Mikroskopisch ist der Schleim ganz von Erythrocyten durchsetzt. Daneben an einzelnen Stellen gelbe Pigmentmassen. Keine freien Epithelien. Darm äußerlich ohne Besonderheiten. Auch mikroskopisch weist der Magen, die Duodenal- und Dickdarmschleimhaut nichts Abnormes auf.

Der Dünndarm enthält galligen Schleim mit Epithelien. Die Niere läßt mikroskopisch Desquamation im Nierenbecken, hyaline Zylinder in den Sammelröhrchen und Tubuli recti, einzelne Erythrocyten in den Tubuli recti und dem Spalt der Glomeruli erkennen. In der rechten Lunge reichlich größere Blutungen, in der linken ein Herd. Mikroskopisches Bild: die Alveolen sind dicht mit Erythrocyten, zum Teil auch mit hyalinen Massen gefüllt. In der Blase flockig getrübter Urin, der Massen von großen granulierten Zylindern mit vereinzelten aufgelagerten Erythrocyten, ferner reichlich freie Erythrocyten, einige Häufchen Epithelzellen und viel Eiweiß enthält.

Die Schädigung der Magenwand ist hier gering, vielleicht infolge der sehr starken Schleimabsonderung. Die Niere ist deutlich geschädigt; dem entsprechen die starken Urinveränderungen. Die Lungenblutungen sind hier vielleicht durch Aspiration entstanden.

Versuch 6.

Hund, 3 Wochen alt. Nach 24stündigem Hungern 20 ccm Benzin durch die Schlundsonde. Er schreit dabei stark, verschluckt sich aber nicht: der Gang ist zunächst ewas wackelig, am nächsten Tage aber ist das Tier wieder völlig munter. Entblutet nach 24 Stunden. Magen und Dünndarm sind mit bräunlich-blutigem Schleim gefüllt, mikroskopisch sind Leukocyten, degenerierte Epithelien, ausgefallener Blutfarbstoff zu erkennen. Intakte rote Blutkörperchen sind nicht mehr vorhanden. Der Dickdarm ist mit einer teerartigen Masse gefüllt, in der mikroskopisch viele Zellreste nachgewiesen sind und die chemisch, auch nach starker Verdünnung, noch ausgesprochene Blutreaktion gibt (Guajak- und Aloinprobe). Mikroskopisch zeigt die Magenschleimhaut (ein Teil des Magens war unaufgeschnitten gehärtet) Auflagerungen von Blut, Epithelien und Zelltrümmern. Die Epithelien der Mucosa sind zum Teil gut erhalten, zum Teil schlecht gefärbt. Viele sind desquamiert. Duodenum, Pankreas, Dickdarm sind mikroskopisch normal.

Der Blasenurin enthält etwas Eiweiß und eine mäßige Menge von Erythrocyten und granulierten Zylindern. Die Niere läßt Exsudation in die Glomeruluskapseln erkennen. Feinkörnige Fettablagerung im basalen Teil der Epithelien der Tubuli contorti. Die Tubuli recti zeigen an einzelnen Stellen Epitheldesquamation und Detritus im Lumen.

Die rechte Lunge enthält einen kirschgroßen hämorrhagischen Herd, die linke Lunge ist normal. Mikroskopisch bietet der Herd dasselbe Bild wie im vorigen Präparat.

Hier sind die Magenschädigungen erheblicher. Die Niere ist wieder betroffen. Ein Blutungsherd in der Lunge ist bei diesem Tier vorhanden, das, soweit zu beobachten, nicht aspiriert hatte.

Bei den sezierten Tieren, von dem nur ganz leicht vergifteten Tier Versuch 4 abgesehen, waren also lokale Veränderungen im Verdauungstrakt vorhanden, allerdings von wechselnder Stärke, ebenso Nierenschädigungen. Alle 4 Tiere wiesen ferner Lungenblutungen auf, die in Versuch 5 wohl auf Aspiration von flüssigem Benzin zu beziehen waren, während bei den anderen Tieren Aspirationen nicht beobachtet wurden.

Die Jafféschen Versuche, wie auch diese drei Tierversuche, machen also das Auftreten von Lungenblutungen infolge von Benzinausscheidung wahrscheinlich. Immerhin besteht vielleicht die Möglichkeit, daß das schon bei Körpertemperatur stark verdampfende Benzin gelegentlich in den Ösophagus gelangt und vom Rachen aus in die Lungen inspiriert wird. Es könnte auf die Weise doch wieder eine unmittelbare Benzinwirkung zustande kommen. Daß bei Inhalation von Benzin Lungenblutungen auftreten können, hat Dorendorf beobachtet.

Auffallend ist, daß die drei jungen Hunde eine viel geringere Empfindlichkeit gegen Benzin gezeigt haben, als Kinder. Obwohl sie verhältnismäßig sehr viel mehr Benzin bekommen hatten, als bei Kindern zur tödlichen Vergiftung ausgereicht hatte, waren sie ohne schwerere Krankheitserscheinungen geblieben. Es ist oben bereits hervorgehoben worden, daß Erwachsene oft unverhältnismäßig viel größere Mengen von Benzin vertragen, als Kinder. Die rasch schon nach kleinen Mengen Benzin eintretenden Todesfälle bei Kindern sind wohl auf Aspiration zu beziehen. In dem Augenblick, wo das Benzin in die Mund- und Rachenhöhle gelangt, wird es zu verdunsten beginnen, die Luft verdrängen und so Atemnot und unregelmäßige tiefe Inspirationen hervorrufen, bei denen leicht auch flüssiges Benzin mit aspiriert werden kann. Der Schreck über das brennende und übelriechende Getränk mag ebenfalls leicht zum Verschlucken führen. Gelangt das Benzin ausschließlich in den Magen, so scheint es weit weniger gefährlich zu sein. Klare und Jaffé kommen zu ähnlichen Schlüssen.

Es war in diesen Versuchen nirgends zur Bildung von Pleuraergüssen gekommen. Da diese und die in ihnen aufgetretene Hämolyse in unserem klinischen Falle 1 so im Vordergrund standen, so wurde

bei weiteren Versuchen das Benzin unmittelbar in die Pleurahöhle gebracht, um die lokalen Veränderungen untersuchen zu können.

Versuch 7.

Einem mittelgroßen Kaninchen werden 20 ccm Benzin in die rechte Pleurahöhle injiziert. Das Tier stirbt sofort danach, anscheinend an Erstickung (Krämpfe, schnappende Atmung). Die rechte Brusthöhle enthält große Klumpen geronnenes Blut, daneben etwas ungeronnenes, zum Teil hämolysiertes Blut und etwas Benzin. Die Lungen, Bronchien und die Trachea enthalten geronnenes Blut. Wahrscheinlich ist bei der Punktion die Lunge angerissen worden. Der Versuch zeigt jedenfalls, daß auch in der Brusthöhle unter der Benzineinwirkung eine Hämolyse stattfinden kann.

Versuch 8.

Ein mittelgroßes Kaninchen erhält 10 ccm Benzin in die rechte Brusthöhle. Die Einspritzung wird reaktionslos vertragen. Das Tier ist nur etwas stumpf danach. In der Nacht stirbt es. Sektion: Von der eröffneten Bauchhöhle aus erkennt man, daß in beiden Brusthöhlen sich Flüssigkeit befindet. Diese wird unter Vermeidung jedes nachträglichen Bluteinflusses in die Brusthöhle mit der Spritze angesaugt. Die rechte Brusthöhle enthält 7 ccm Flüssigkeit, die sich aus 2 ccm eines sehr stark hämoglobinhaltigen Exsudats und 5 ccm Benzin zusammensetzt. Die linke Brusthöhle enthält 5 ccm rotes hämolysiertes Exsudat. Die Lungen sind äußerlich unverletzt, sie enthalten mehrfache Hämorrhagien. Mikroskopisch sind die Alveolen mit Erythrocyten gefüllt, die zum Teil intakt sind, zum Teil einen Übergang in homogene Massen zeigen. Andere Alveolen haben völlig homogenen glasigen Inhalt. Die Alveolarepithelien sind großenteils abgestoßen, sie enthalten vielfache gelbbraune Pigmentkörnchen. Auch die Alveolarsepten sind zum Teil degeneriert. Die Pleura ist an manchen Stellen wie aufgefasert, der Endothelbelag arrodiert. Die Bronchien sind großenteils frei, zum Teil enthalten sie Erythrocyten oder homogene glasige Massen. Das Mediastinum ist gallertig gequollen. Im Herzbeutel einige Tropfen Flüssigkeit, die ebenfalls freies Hämoglobin enthält. Das Herzblut ist nicht hämolysiert. Der Blasenurin enthält ein wenig Eiweiß.

Hier hatte also bei längerer lokaler Einwirkung das Benzin erhebliche Veränderungen hervorgerufen. Es war augenscheinlich von der rechten Brusthöhle auch in die linke und das Perikard diffundiert und hatte überall zur Bildung blutiger Exsudate und zur Hämolyse geführt. Das Bindegewebe des Mediastinums war gallertig gequollen. Auch in die Lungen selbst war das Benzin eingedrungen und hatte dort zu Hämorrhagien, Hämolyse und Abstoßung der Alveolarepithelien geführt.

Versuch 9.

Mittelgroßes Kaninchen. 5 ccm Benzin in die rechte Pleurahöhle. Sofort danach schnarchende Atmung. Das Tier stirbt nach 8 Minuten. Sektion erst nach einigen Stunden.

Die Injektion ist anscheinend in die Lunge erfolgt, hat hier zu großen Blutungen geführt, auch die Trachea und die Bronchien sind mit Blut und hämoglobinhaltiger Flüssigkeit gefüllt, die noch deutlich nach Benzin riecht. In beiden Brusthöhlen und in der Bauchhöhle einige Kubikzentimeter hämoglobinämische Flüssigkeit. Intravasales Blut gelöst.

Also auch hier Hämolyse an den Stellen, wo das Benzin unmittelbar einwirkte. Die Hämolyse ist vielleicht erst post mortem erfolgt.

Versuch 10.

Mittelgroßes Kaninchen, 5 ccm Benzin in die rechte Brusthöhle injiziert. Keine Dyspnoe danach. Das Tier stirbt in der Nacht. In der Bauchhöhle 1 ccm leicht hämolysierte Flüssigkeit. In beiden Pleuren je einige Kubikzentimeter Flüssigkeit. In die rechte Brusthöhle läuft bei der Eröffnung etwas Blut, die stark blutige Flüssigkeit der linken Brusthöhle gerinnt bei der Herausnahme im ganzen; über eine etwaige Hämolyse ist also kein Urteil zu gewinnen. In beiden Brusthöhlen etwas Benzin. Die rechte Lunge weist eine Stichverletzung auf. In beiden Lungen kleine Hämorrhagien, die mikroskopisch das gleiche Bild wie im vorigen Fall darbieten, also auch eine partielle Hämolyse erkennen lassen.

Aus den Versuchen 7—10 geht also hervor, daß Benzin bei direkter Einwirkung auf die Pleura Blutungen und Hämolyse erzeugt. Das Benzin diffundiert dabei durch das Mediastinum, das dabei glasig gequollene Beschaffenheit annehmen kann, in die andere Pleurahöhle und unter Umständen auch in den Herzbeutel und die Bauchhöhle und erzeugt dort die gleichen Veränderungen. Auch in die Lungen kann es durch Diffusion gelangen und Bluteintritt und Hämolyse hervorrufen.

Als Ergebnis der Tierversuche und der Beobachtungen bei menschlichen Vergiftungen läßt sich danach sagen: Das Benzin vermag dort, wo es längere Zeit einwirkt, lokale, sich besonders in Epithelablösung und Blutaustritt äußernde Gewebsschädigung und Hämolyse des ausgetretenen Blutes hervorzurufen. Die klinischen Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß gelegentlich auch eine intravasale Hämolyse eintreten kann. Es werden weiter regelmäßig die Nieren geschädigt; auch dort kann es, wie unser klinischer Fall erweist, zu stärkerem Blutaustritt kommen. Der Farbstoff des ausgetretenen Blutes ist hier nachträglich in Methämoglobin umgewandelt worden. Weiter wird, wie aus den klinischen und anatomischen Beobachtungen hervorgeht, das Zentralnervensystem geschädigt. Die häufigen Lungenblutungen beruhen — wenigstens bei Kindern — wohl großenteils auf der unmittelbaren Wirkung des aspirierten Benzins, können aber nach den Tierversuchen — ähnlich wie die Nierenschädigungen — auch durch

resorbiertes und in den Lungen ausgeschiedenes Benzin hervorgerufen werden. Die raschen Todesfälle der Kinder sind, wie wir in Übereinstimmung mit Klare und Jaffé annehmen, großenteils wohl auf Aspiration von Benzin zu beziehen. Wenn die Vergiftung lediglich durch Resorption vom Magen aus zustande kommt — das ist wohl meist bei Erwachsenen und auch bei manchen Kindern der Fall —, so tritt sie langsamer ein und ist gutartiger. Es stehen dann die zerebralen Erscheinungen im Vordergrunde, Lungenerscheinungen können aber ebenfalls auftreten.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Über die Verteilung des Coffeins im Körper und sein Verhalten bei der Angewöhnung.

Von

Johannes Bock und R. Bech Larsen.

Von mehreren Forschern (Rost[1]), Salant und Rieger[2]) u. a. m.) ist nachgewiesen worden, daß nach Eingabe von Coffein dieser Stoff sich nur ganz wenige Tage im Harn nachweisen läßt. Über die Menge von Coffein, die sich zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Eingabe im Organismus findet, sowie über die Fragen, ob das Coffein bei fortgesetzter Eingabe im Organismus magaziniert wird, und wie es sich auf die verschiedenen Organe verteilt, sind nur von Gourewitsch[3]) Untersuchungen veröffentlicht worden.

Zur quantitativen Bestimmung von Coffein in Organen extrahierte Gourewitsch diese zu wiederholten Malen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung; danach wurden die ausgespülten Massen nach Ansäuern mit Essigsäure aufgekocht. Das Filtrat wurde mit Bleiessig und NH_3 gefällt, das Filtrat aus der Bleifällung mit H_2S behandelt, und nach Eindampfung des Filtrates aus der Schwefelwasserstoffällung wurde ein Gemisch von Chloroform, Äther und Alkohol, solange ein Niederschlag entsteht, zugesetzt. Die Flüssigkeit wird zu einem Sirup eingedampft und nach Zusatz einer Spur von NH_3 in 10 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Chloroform geschüttelt, der Chloroformrückstand mit Petroläther extrahiert und in einem Gemisch von Chloroform und Benzol gelöst, das man in einem Wagengläschen verdunsten

1) E. Rost, Dieses Archiv Bd. 36, S. 62, 1895.

2) W. Salant and J. Rieger, U. S. Department of Agric. Bureau of Chemistry, Bull. Nr. 157, 1912.

3) D. Gourewitsch, Dieses Archiv Bd. 57, S. 214, 1907.

läßt, wonach der Rückstand gewogen wird. Nach Zusatz von 200 mg Coffein zu 100 g Blut wurden 197 mg wiedergefunden; nach Zusatz von 100 mg Coffein zu etwa 10 g von verschiedenen Organen, die mit 0,9 %iger NaCl-Lösung zermahlen worden waren, wurden nach 4stündiger Sauerstoffdurchleitung bei 40° in 6 Versuchen 104—94 mg Coffein wiedergefunden.

Gourewitsch injizierte 2 Tauben 10 cg Coffein; die Tiere starben nach 5 und 4 Stunden; es wurden 97 und 104 mg Coffein wiedergefunden. Einer Ratte wurden abends 15 cg Coffein injiziert; das Tier starb in der Nacht, und es wurden bei der Analyse 141 mg Coffein wiedergefunden. Gourewitsch meint hiernach gezeigt zu haben, daß normale Tauben und — wie es scheint — auch normale Ratten nicht imstande sind, Coffein zu zersetzen.

Gourewitsch hat sodann versucht, Tiere durch steigende Coffeingaben zu immunisieren. Zwei Tauben erhielten bzw. 77 und 82 Tage hindurch zunehmende Coffeingaben, zuletzt 67,5 mg Coffein täglich. Die eine Taube wurde 2 Tage nach der letzten Injektion getötet; es wurden 204 mg Coffein wiedergefunden. Der anderen Taube wurden 2 Tage nach der letzten Injektion noch 100 mg Coffein injiziert. Das Tier starb in der Nacht; es wurden 243 mg Coffein wiedergefunden. Zwei Ratten wurden 73 und 74 Tage hindurch mit zunehmenden Coffeingaben behandelt und erhielten schließlich 67,5 mg Coffein täglich; die eine Ratte wurde 2 Tage nach der letzten Injektion getötet; es wurden 9 mg Coffein wiedergefunden. Der anderen Ratte wurden 2 Tage nach der letzten Injektion 150 mg Coffein injiziert. Das Tier starb in der Nacht. Es wurden 171 mg Coffein wiedergefunden. Gourewitsch meint danach, daß bei der Angewöhnung der Tauben trotz einer erworbenen Immunität eine Steigerung der Zersetzungsfähigkeit für Coffein nicht stattfindet, daß dies wohl aber bei Ratten der Fall ist.

Gourewitsch benutzte bei fast allen Versuchen Coffeinum-Natrium salicylicum, ein Präparat, das in den verschiedenen Pharmakopöen einen etwas verschiedenen Coffeingehalt hat; so fordert Ph. Germ. 43,8 % Coffein, Ph. Helvet. 44—46 % Coffein. Wir haben für Gourewitschs Versuche das Coffeinum-Natrium salicylicum in Coffein umgerechnet und hierbei mit einem Gehalt von 45 % Coffein gerechnet.

Gourewitsch fand, daß zwei Kaninchen nach bzw. 22,2 und 19,8 cg Coffein pro Kilogramm starben, daß aber drei Kaninchen eine Injektion von bzw. 8,8, 10,4 und 11,7 cg Coffein pro Kilogramm überlebten. Nach einer täglichen Injektion von 10,4 und 15,1 cg

Coffein pro Kilogramm starben zwei Kaninchen nach bzw. drei und zwei Injektionen. Nach diesen vorbereitenden Versuchen injizierte Gourewitsch vier Kaninchen von einem Gewicht von 2500—3200 g im Laufe von $2^1/_2$—$3^1/_2$ Monaten täglich Coffeinum-Natrium salicylicum in 10%iger Lösung, indem er mit einer 4,5 cg Coffein täglich entsprechenden Gabe begann, die er allmählich auf 40,5 cg Coffein steigerte, und diese Gabe wurde die letzten 2—3 Wochen hindurch täglich injiziert. Die Schlußgabe pro die betrug bei den vier Kaninchen 14,5, 16,2, 14,2 und 12,7 cg pro Kilogramm. Die Tiere wurden im ersten bis dritten Versuch 2 Tage, im vierten Versuch 4 Tage nach der letzten Injektion getötet, und der Coffeingehalt der verschiedenen Organe wurde bestimmt. Wir haben in der folgenden Tabelle nach Gourewitschs Angaben den bei seinen Versuchstieren vorgefundenen prozentualen Coffeingehalt der Organe berechnet.

Gourewitschs Immunisierungsversuche.

Prozentgehalt von Coffein in den Organen.

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
Leber . .	0,40	0,164[1]	0,160	1,20
Nieren . .	—	—	0,322	0,38
Muskeln .	0,55	0,28	0,925	0,71
Hirn . . .	—	—	2,59	2,38

Die Bestimmungen wurden zum größten Teil an 10—20 g von den Organen ausgeführt; in Versuch 2 und 3 wurde die Leber in toto analysiert. In einer Reihe von Fällen wurden außerdem 10 cg Coffein zu 10 g des Organes gesetzt, es wurde 4 Stunden lang Sauerstoff durchgeleitet, und die Coffeinmenge wurde bestimmt. Da die Resultate dieser Bestimmungen nicht alle ganz mit dem Obenstehenden übereinstimmen und Gourewitsch es nicht als entschieden betrachtet, ob bei der Durchleitung mit Sauerstoff eine Zerstörung von Coffein stattgefunden hat, haben wir diese Bestimmungen unberücksichtigt gelassen.

Gourewitschs Angaben wurden bisher noch nicht nachgeprüft und sind unseres Wissens nur von Salant und Rieger[2]) besprochen

1) Die Leber wurde in toto analysiert. Da ihr Gewicht nicht angegeben ist, haben wir nach Versuch 3, wo die Leber 101 g und das Kaninchen 2850 g wogen, in Versuch 2 (Kaninchen 2500 g) das Gewicht der Leber zu 89 g angesetzt.

2) W. Salant and J. Rieger, U. S. Department of Agric. Bureau of Chemistry, Bull. Nr. 148, S. 74, 1912.

worden. Diese Forscher fanden als letale Coffeingabe für Kaninchen bedeutend höhere Werte als Gourewitsch. Es zeigten sich aber bei verschiedenen Tieren bedeutende Schwankungen. Salant und Rieger fanden, indem sie eine chronische Coffeinvergiftung hervorzurufen versuchten, daß eine nicht tötende Gabe, welche täglich oder mit kurzen Zwischenräumen verabreicht wird, keine Symptome von akuter Coffeinvergiftung hervorruft, und folgern daraus, daß das Coffein keine kumulative Wirkung besitzt. Bei täglicher Injektion von großen Coffeingaben, die vereinzelt nicht letal waren, trat der Tod nach wenigen Tagen ein. Die beiden Forscher meinen, daß eine beschränkte Toleranz erworben werden kann, wenn man zwischen den Injektionen hinlänglich viel Zeit, 4—12 Tage, verstreichen läßt. Sie schließen aus ihren Untersuchungen, daß bei kleineren Gaben die Ausscheidung von Coffein und dessen Dekompositionsprodukten im Laufe von 24 Stunden stattfindet, bei größeren Gaben aber etwas längere Zeit beansprucht. Spätere Untersuchungen von Salant und Rieger[1]) an Kaninchen haben doch gezeigt, daß nach 10—15 cg pro Kilogramm der Harn meist nach 24 Stunden coffeinfrei ist oder nur Spuren von Coffein enthält. Von Gourewitschs Untersuchungen sagen sie nur, daß die Resultate derselben wegen der von ihm zur Identifizierung des Coffeins benutzten Methode und der geringen Anzahl seiner Versuche nicht entscheidend sind; sie haben aber selbst keine Untersuchungen über den Coffeingehalt der Organe nach lange Zeit hindurch fortgesetzter Coffeineingabe angestellt. Gourewitsch hat also bei seinen Immunitätsversuchen sogar 2—4 Tage nach der Sistierung der Coffeinzufuhr eine sehr große Anhäufung von Coffein, besonders im Hirn und in den Muskeln, gefunden, und meint hiernach, es bleibe nichts anderes übrig als an eine aktiv erworbene Zellimmunität zu denken, wobei die Hauptmasse des Giftes sich in den Organen findet, die pharmakodynamisch am meisten auf die Wirkung derselben reagieren. Eine Berechnung der im Organismus angehäuften Coffeinmenge wurde nicht vorgenommen. Wir haben versucht, eine solche Berechnung für die Versuche 3 und 4 auszuführen. Bei der Präparation eines normalen Kaninchens fanden wir, daß die gesamte quergestreifte Muskulatur 42 % des Körpergewichtes ausmachte. Wir legen diese Bestimmung der Berechnung zugrunde und nehmen an, daß das Coffein gleichmäßig über die gesamte quergestreifte Muskulatur verteilt war. In Versuch 3 würde danach

1) W. Salant and J. Rieger, U. S. Department of Agric. Bureau of Chemistry, Bull. Nr. 157. 1912.

das Gewicht der Muskulatur 42 % des Körpergewichts (2850 g), also 1197 g betragen und bei einem Coffeingehalt von 0,925 % 11,07 g Coffein enthalten. Werden hierzu die in Leber, Nieren und Hirn gefundenen Coffeinmengen addiert, so ergibt sich, daß das Tier 2 Tage nach der letzten Coffeininjektion in Muskulatur, Leber, Hirn und Nieren 11,52 g Coffein enthalten sollte. Für Versuch 4 ergibt eine ähnliche Berechnung, bei der das Gewicht der Leber nach Versuch 3 zu 113,4 g angesetzt wurde (s. Anmerkung S. 17), daß die betreffenden Organe 4 Tage nach der letzten Injektion 11,189 g Coffein enthalten sollten. Diese Werte sind als minimale Werte zu betrachten, denn das in Verdauungskanal, Milz, Lungen, Blut usw. etwa vorhandene Coffein ist nicht berücksichtigt worden. In Versuch 3 erhielt das Tier täglich die letzten 2 Wochen hindurch 0,405 g Coffein, also in diesem Zeitraum 5,67 g, und in Versuch 4 wurde die letzten 3 Wochen hindurch dieselbe Tagesgabe injiziert; das Tier erhielt also in diesem Zeitraum 8,505 g Coffein. In Versuch 3 und 4 wurde also in Leber, Muskulatur, Nieren und Hirn eine Coffeinmenge angehäuft, die ungefähr der im letzten Monat injizierten Coffeinmenge entspricht: es müßte hier also eine enorme Anhäufung stattgefunden haben.

Das Resultat von Gourewitschs Versuchen ist so überraschend und von so weitgreifender Bedeutung, sowohl in theoretischer als in praktischer Beziehung, daß wir es angezeigt fanden, die Frage von der Verteilung und dem Geschick des Coffeins im Organismus, sowohl nach vereinzelter als nach langer Zeit hindurch fortgesetzter Eingabe, einer Untersuchung zu unterziehen.

Zur Bestimmung des Coffeingehaltes im Harn wandten Salant und Rieger[1]) folgende Methode an: Nach Klärung des Harns mit basischem Bleiazetat wurde das Coffein mit Chloroform extrahiert und durch die Bildung des Perjodides gereinigt. Dieses wurde mit schwefeliger Säure zersetzt und das Coffein mit Chloroform extrahiert und gewogen. Als Identifizierung wurde die vollständige Sublimation des gefundenen Produktes sowie in mehreren Fällen der Schmelzpunkt benutzt. Salant und Rieger haben in einigen Fällen dieselbe Methode zur Coffeinbestimmung im Inhalt des Verdauungskanals und der Galle benutzt. Diese Methode, die teilweise mit dem Verfahren übereinstimmt, das wir zur Reinigung des aus Organen extrahierten Coffeins anwandten, führt nach unseren Untersuchungen beim Harn zu guten Resultaten, aber das Ausschütteln des Harns mit Chloroform ist recht beschwerlich.

1) a. a. O. Bull. Nr. 157, S. 8.

Ehe wir zur Beschreibung der von uns angewandten Methode übergehen, erwähnen wir noch einige Untersuchungen über die Genauigkeit einiger der von uns bei der Isolierung des Coffeins benutzten Prozeduren.

Betreffs der Ausfällung des Coffeins durch J-JK-Lösung zeigte es sich, daß ein gewisser Überschuß von Jod in der Fällungsflüssigkeit notwendig ist, damit die Fällung eine vollständige werde. So wurden in einer Coffeinlösung 1 : 500 und bei einem Flüssigkeitsvolum von 50 ccm bei einer Konzentration von n/100 J in der Flüssigkeit etwa 3 %, bei einer Konzentration von n/250 J etwa 7 % des vorhandenen Coffeins nicht gefällt. Bei einer Konzentration von n/20—n/10 J in der Flüssigkeit war die Fällung des Coffeins als Perjodid quantitativ.

Ferner zeigte es sich, daß das Coffein durch Kochen mit 2 n H_2SO_4 nicht zersetzt wird, was aus folgenden Kontrollversuchen hervorgeht.

1. 0,2044 g Coffein wurde in 2 n H_2SO_4 gelöst und 3 Stunden mit Rückflußkühler gekocht. Danach wurde die Flüssigkeit mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Im Rückstand wurde durch Stickstoffbestimmung 0.2042 g Coffein wiedergefunden.

2. 0,2023 g Coffein wurden in 20 ccm 2 n H_2SO_4 gelöst und 3 Stunden mit Rückflußkühler gekocht, die abgekühlte Flüssigkeit mit 35 ccm n/5 Jodlösung gefällt, der Niederschlag mit Jodlösung gewaschen und in Natriumbisulfitlösung gelöst. Die Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Im Rückstande wurde durch Stickstoffbestimmung 0,2017 g Coffein wiedergefunden.

Das Coffein läßt sich in trockenem Zustande eine Stunde hindurch bei 100° ohne Gewichtsverlust erwärmen. Dagegen können bei lange dauerndem Abdampfen einer wässerigen Coffeinlösung auf dem Wasserbad nicht unbedeutende Coffeinmengen verschwinden.

Beispiel: 0,0393 g Coffein, in Wasser gelöst, stand 48 Stunden in einer Platinschale auf dem kochenden Wasserbad, indem das verdampfte Wasser fortwährend ersetzt wurde. Es wurde 0,0344 g Coffein wiedergefunden, was also einen Verlust von 0,049 g, d. h. 12,5 % ergibt.

Zur quantitativen Isolierung des Coffeins aus den Organen versuchten wir verschiedene Verfahren. Erst wurden die Organe in einem warmen Luftstrom getrocknet und darauf in Soxhlets Apparat mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit basischem Bleiazetat oder durch Bildung des Perjodids gereinigt und das Coffein mit Chloroform extrahiert. In fast allen später angeführten Versuchen wurden die nicht getrockneten Organe nach der unten zu beschreibenden Methode mit Alkohol extrahiert.

In den nach durchgeführter Reinigung vorliegenden Produkten wurde stets der Stickstoffgehalt bestimmt. Es zeigte sich, daß der Stickstoffgehalt der gefundenen Produkte beinahe nie dem des Coffeins genau entsprach, sondern etwas niedriger war. Bei der schließlich verwendeten Methode (s. unten) waren die Abweichungen nur gering, aber variierend; bei den zuerst angewandten, weniger vollständigen Reinigungsmethoden konnte es sich dagegen um nicht unbedeutende Differenzen handeln. Der Grund davon ist ohne Zweifel, daß bei der Reinigung des Coffeins geringe Mengen von anderen Stoffen, und zwar sicherlich zum größten Teil Phosphatide, mitfolgen können. Im Gegensatz zum Coffein, das 28,85 % N enthält, haben die Phosphatide immer einen sehr niedrigen Stickstoffgehalt. So enthält das eigentliche Lezithin nur 1,8 % N. Da der bei den Analysen gefundene Stickstoffgehalt der isolierten Produkte sich nur wenig von dem Stickstoffgehalt des reinen Coffeins entfernte und anzunehmen ist, daß die Unreinheiten nur einen verhältnismäßig geringen Stickstoffgehalt haben, wird man ein sehr genaues Resultat erhalten, wenn man die Stickstoffmenge des gefundenen Produktes bestimmt und daraus die Coffeinmenge berechnet, indem die Unreinheiten als stickstoffrei betrachtet werden. Die Differenz zwischen dem Gewicht des gefundenen Produktes und der durch die Stickstoffanalyse bestimmten Coffeinmenge ist danach als Unreinheit zu betrachten. Die Unreinheiten betrugen in der Regel nur einen geringen Teil des gereinigten Produktes: bei einer Coffeinmenge von 5—10 mg im allgemeinen 5—10 %, bei ganz kleinen Coffeinmengen war oft der Prozentgehalt an Unreinheiten verhältnismäßig größer. Bei größeren Coffeinmengen war der prozentische Gehalt an Unreinheiten sehr gering. Folgende Bestimmungen veranschaulichen die Menge von Unreinheiten bei verschiedenen Coffeinmengen.

	Gewicht in g	Isoliertes Produkt in mg	Coffein nach N-Bestimmung in mg	Unreinheiten in mg
Versuch 9.				
Leber	50	8,2	7,2	1,0
Muskeln	325	40,8	40,7	0,1
Blut	36,7	4,7	4,5	0,2
Verdauungskanal	293	35,8	35,4	0,4
Versuch 2.				
Ratte ÷ Verdauungskanal	175	11,7	11,1	0,6
Verdauungskanal	18	2,6	0,9	1,7
Versuch 3.				
Ratte ÷ Verdauungskanal	205	9,5	8,2	1,3
Verdauungskanal	15	2,0	0,5	1,5

Bei allen im folgenden angeführten Versuchen, in welchen es gelang, aus Organen und Harn Coffein zu isolieren, wurde dieses als wohlcharakterisierte Krystalle vorgefunden.

Das zur Bestimmung des Coffeins benutzte Verfahren nahm schließlich folgende Form an. Bei größeren Tieren wurden von Muskeln 100—300 g, von der Leber 50—100 g benutzt, die mittels einer Fleischhackmaschine zerkleinert wurden. Das Hirn wurde in einem Mörser ausgerührt. Von den Ratten wurde meist das ganze Tier benutzt, das, nachdem das Fell abgezogen war, durch die Fleischhackmaschine passierte, während Fell, Pfoten und Schwanz mit der Schere in kleinere Stücke geschnitten wurden. Das Material wurde 2 Tage mit Alkohol mazeriert, dann wurde der Alkohol abfiltriert und das Material noch zweimal je 24 Stunden mit Alkohol extrahiert. Den gesamten Filtraten wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand wurde zu wiederholten Malen mit n/1 H_2SO_4 ausgekocht und das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst und mit basischem Bleiazetat gefällt. Der Bodensatz wurde abfiltriert, das Filtrat natronalkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde abdestilliert, der Rückstand gewogen, in n/1 H_2SO_4 gelöst, und es wurden so viele Kubikzentimeter n/2 J-JK-Lösung zugesetzt, daß die Flüssigkeit nach der Fällung eine einer n/10 Jodlösung entsprechende Jodmenge enthielt. Am folgenden Tage wurde der Niederschlag abfiltriert und mit n/10 J-JK-Lösung ausgewaschen. Das Perjodid wurde auf dem Filter mit einer Natriumbisulfitlösung zersetzt und der Filter mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde natronalkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt; das Chloroform wurde abgedampft, der Rückstand getrocknet und in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde in einen gewogenen Kjeldahl-Kolben hinabfiltriert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand 1 Stunde bei 100° getrocknet und gewogen, worauf sein Stickstoffgehalt nach Kjeldahl-Gunning bestimmt wurde. Aus der gefundenen Stickstoffmenge wurde sodann die Coffeinmenge (28,85 % N) berechnet.

Die verschiedenen Teile der Analyse wurden mittels Analysen an einem Material durchgeprüft, zu dem verschiedene Mengen Coffein gesetzt worden waren. Schließlich wurden zur Feststellung der Genauigkeit der Methode, wenn ein ganzes, coffeinvergiftetes Tier in Arbeit genommen wird, folgender Versuch angestellt.

Versuch 1.

Ratte, Gewicht 206 g. Es wurden intraperitoneal 3,72 ccm einer Lösung von Coffeinum-Natrium benzoicum injiziert, und genau dieselbe Menge wurde in einem Kolben abgemessen und die Stickstoffmenge bestimmt. Es waren danach 63,8 mg Coffein injiziert. Die Ratte starb 15 Minuten nach der Injektion. Das Tier wurde in der oben beschriebenen Weise zerkleinert und die Coffeinmenge in zwei entnommenen Proben bestimmt.

Gewicht der Probe in g	Coffeinmenge berechnet in g	Coffeinmenge gefunden in g	Unreinheiten in g
126,5	0,0392	0,0386	0,0010
42,5	0,0132	0,0122	0,0005

Der Tod trat so schnell ein, daß nennenswerte Mengen nicht im Organismus zerstört sein können. Die Übereinstimmung zwischen der berechneten und der gefundenen Coffeinmenge ist eine zufriedenstellende.

Nach dieser Methode wurden sämtliche im folgenden mitgeteilte Coffeinbestimmungen ausgeführt, mit Ausnahme von Versuch 8, bei dem die Organe in einem Luftstrom getrocknet und mit Chloroform extrahiert wurden, worauf dieses abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit basischem Bleiazetat gereinigt, und nach erneuter Ausschüttelung mit Chloroform wurde die Coffeinmenge durch eine Stickstoffanalyse bestimmt. Diese Methode gewährt sozusagen dieselbe Genauigkeit wie die oben beschriebene, aber die Menge von Unreinheiten ist meist etwas größer.

Bei der Coffeinbestimmung im Harn wurde folgendermaßen verfahren: Der Harn wurde mit basischem Bleiazetat gefällt, und es wurde bis zu einem bestimmten Volum angefüllt; eine größere abgemessene Menge des Filtrates wurde mit Natriumsulfat gefällt und das Filtrat in einem warmen Luftstrom fast bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer geringen Menge von warmem Wasser ausgerührt, der Bodensatz abfiltriert und ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Chloroform ausgeschüttelt; dieses wurde abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit J-JK-Lösung gefällt und, wie bei den Organen angegeben, weiter behandelt. Bei folgenden Kontrolluntersuchungen wurde das Coffein in 200 ccm Harn gelöst.

Coffein zugesetzt in mg	Coffein wiedergefunden in mg	Coffein wiedergefunden in %	Unreinheiten in mg
163,6	159,3	97,4	5,1
42,4	41,5	98,1	1,9
8,45	8,1	95,9	0,4

Es ist bei der Reinigung des Coffeins von den übrigen Methylxanthinen, die bei der Zersetzung des Coffeins im Organismus gebildet werden, von Bedeutung, daß die Ausschüttelung mit Chloroform sowohl bei saurer als bei alkalischer Reaktion stattfindet. Bei alkalischer Reaktion wird das Coffein mit Leichtigkeit vom Chloroform aufgenommen, wogegen Theobromin, Theophyllin und sicherlich auch Paraxanthin und die Monomethylxanthine als Stoffe ausgesprochen sauren Charakters[1]) bei alkalischer Reaktion nicht in Chloroform übergehen.

Rattenversuche.

Es wurde erst eine Reihe von Versuchen angestellt, um für Ratten die niedrigste tödliche Coffeingabe bei subkutaner Injektion zu bestimmen. Wir erhielten folgende Resultate:

Gewicht in g	Coffein pro Kilogramm in cg	
180	50	† nach 40 Minuten
159	40	† » 1 Stunde
180	30	† » 1 » und 50 Minuten
180	20	† » 5 Stunden » 30 »
171	20	† » 3 » » 20 »
162	16	† » 1 Stunde » 25 »
178	13	† » 9 Stunden » 16 »
215	12	überlebt, schwache Krämpfe
176	10	» » »

Hiernach kann man für Ratten bei subkutaner Injektion die kleinste letale Gabe von Coffein zu 13 cg pro Kilogramm ansetzen.

Es wurde sodann eine Reihe von Bestimmungen der Coffeinmenge in Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der subkutanen Injektion von Coffein ausgeführt.

Versuch 2.

Ratte, Gewicht 239 g. Injiziert 2,5 cg Coffein. Das Tier wurde nach 6 Stunden getötet. Es wurde gefunden:

im Verdauungskanal (18 g)	0,9 mg	Coffein
im übrigen Teil des Tieres	14,0 »	»
also im ganzen Tiere . .	14,9 »	»

oder 59,6 % der injizierten Coffeinmenge.

---

1) J. K. Wood, Journ. of Chem. Soc. Bd. 83, S. 568 (1903) und Bd. 89, S. 1831 und 1839 (1906).

Versuch 3.

Ratte, Gewicht 268 g. Injiziert 2,94 cg Coffein. Das Tier wurde nach 12 Stunden getötet. Es wurde gefunden:

im Verdauungskanal (15 g)	0,5	mg Coffein
im übrigen Teil des Tieres	10,1	» »
also im ganzen Tiere . .	10,6	» »

oder 36,2 % der injizierten Coffeinmenge.

Versuch 4.

Ratte, Gewicht 270 g. Injiziert 27 mg Coffein. Das Tier wurde nach 24 Stunden getötet. Die Analyse ergab kein Coffein.

Zur Untersuchung der Coffeinausscheidung im Harn und in den Fäzes wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch 5.

Ratte, Gewicht 217 g. Injiziert täglich 21,7 mg Coffein an 4 aufeinander folgenden Tagen, im ganzen 86,8 mg. Das Tier starb etwa 10 Stunden nach der letzten Injektion. Im Tiere wurden gefunden 11,35 mg Coffein, d. h. 13,08 % der gesamten injizierten Coffeinmenge oder 52,16 % der 10 Stunden vor dem Tode injizierten Coffeinmenge.

Im Harn und in den Fäzes der ganzen Periode wurden 3,56 mg Coffein oder 4,1 % der im ganzen injizierten Menge wiedergefunden.

Versuch 6.

Ratte, Gewicht 199 g. Injiziert täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen 19,9 mg, im ganzen 79,6 mg Coffein. Das Tier wurde 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet. Im Tiere würden 2,76 mg Coffein, d. h. etwa 14 % der 24 Stunden vor dem Tode injizierten Coffeinmenge wiedergefunden.

Im Harn und in den Fäzes der ganzen Periode wurden 2,65 mg Coffein oder 3,33 % der injizierten Menge wiedergefunden.

Versuch 7.

Ratte, Gewicht 196 g. Es wurden täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen 8 cg Coffein pro Kilogramm, im ganzen 62,7 mg, injiziert. Das Tier wurde 48 Stunden nach der letzten Injektion getötet. Im Tiere konnte kein Coffein nachgewiesen werden. Im Harn und in den Fäzes der ganzen Periode wurden 2,0 mg Coffein oder 3,21 % der im ganzen injizierten Menge wiedergefunden.

Gourewitsch erklärt, daß nach seinen Befunden die normale Ratte das Coffein nicht in nennenswerter Menge zu zerstören scheint. Unsere Befunde haben dies nicht bestätigt. Wir fanden, daß an

Ratten injiziertes Coffein allmählich zerstört wird und nach 24 Stunden ganz oder beinahe ganz verschwunden ist. Nur 3—4 % der injizierten Coffeinmenge wurden im Harn und in den Fäzes wiedergefunden.

Kaninchenversuche.

Versuch 8.

Kaninchen, Gewicht 2870 g. Im Laufe von 1½ Stunden wurden bei kontinuierlicher Injektion 84 cg Coffein intravenös eingespritzt, wonach das Tier starb. Die Analyse der Organe ergab folgende Resultate:

Muskel (76 g)	27,9 mg Coffein,	d. h.	0,037 %
» (92 g)	34,4 » »	» »	0,037 »
Hirn (9 g). .	3,4 » »	» »	0,038 »
Leber (50 g).	23,9 » »	» »	0,048 »

Versuch 9.

Kaninchen, Gewicht 3120 g. Im Laufe von 1½ Stunden wurden 49 cg Coffein kontinuierlich intravenös injiziert. Das Tier wurde 6 Stunden nach Beendigung der Injektion getötet. Die Analyse ergab:

Muskel (325 g)	40,7 mg Coffein,	d. h.	0,0125 %
Hirn (9,7 g)	1,1[1]) » »	» »	0,0113 »
Leber (50 g)	7,2 » »	» »	0,0143 »
Blut (36,7 g)	4,5 » »	» »	0,0122 »
Verdauungskanal (377 g)	45,6 » »	» »	0,0121 »

Diese Versuche zeigen, daß das Coffein sich fast gleichmäßig auf die verschiedenen Organe verteilt; in Muskeln, Hirn, Blut und Verdauungskanal mit Inhalt findet man ungefähr denselben prozentischen Coffeingehalt, nur in der Leber findet man verhältnismäßig größere Coffeinmengen, ganz in Übereinstimmung mit den Befunden bei vielen anderen Giften. In Versuch 8 wurden 29 cg, in Versuch 9 16 cg Coffein pro Kilogramm injiziert, aber während die Muskeln in Versuch 8, wo das Tier unmittelbar nach der Injektion starb, 0,037 % Coffein enthielten, so enthielten sie in Versuch 9, wo das Tier 6 Stunden nach Beendigung der Injektion getötet wurde, nur 0,0125 % Coffein, was darauf deutet, daß in den nach der Injektion verlaufenen Stunden bedeutende Mengen von Coffein im Organismus zerstört worden sind.

Gourewitsch fand bei Versuchen in vitro, daß Hirngewebe verhältnismäßig viel, Lebergewebe verhältnismäßig wenig Coffein bindet. Unsere obenstehenden Untersuchungen des Coffeingehaltes

1) Die Stickstoffbestimmung mißlang; die angeführte Zahl bezeichnet das Gewicht des gereinigten Coffeins.

der Organe coffeinvergifteter Tiere haben ein derartiges Verhältnis nicht gezeigt. Daß die Zersetzung des Coffeins im Organismus des Kaninchens sehr schnell vonstatten geht, wird durch folgenden Versuch bestätigt:

Versuch 10.

Kaninchen, Gewicht 3000 g. Es wurden subkutan 10 cg Coffein pro Kilogramm injiziert. Das Tier wurde nach 24 Stunden getötet. Es wurden untersucht: Muskeln (122 g), Leber (66 g) und Blut (62 g), aber in keiner dieser Proben konnte Coffein nachgewiesen werden.

In guter Übereinstimmung mit dem Obenstehenden fanden Salant und Rieger an Kaninchen, daß nach Coffeininjektion nur der Harn der ersten 24 Stunden beträchtliche Coffeinmengen enthielt. Später sezernierter Harn enthielt meist entweder kein Coffein oder nur Spuren davon.

Die angeführten Versuche zeigen also, daß das Coffein sowohl nach einer einzelnen, wie nach wenigen (3—4), von 24 stündigen Zwischenräumen getrennten Injektionen nach 24—48 Stunden aus den Organen der Tiere verschwindet. Es wurden nun die Verhältnisse bei längerer Zeit hindurch fortgesetzter Coffeinzufuhr untersucht.

Versuch 11.

Hund mittlerer Größe. Erhielt 50 Tage hindurch 1,165 g Coffein täglich per os. Das Tier wurde am 24. VIII. 1914 48 Stunden nach der letzten Eingabe von Coffein durch Verblutung getötet. Der Harn der letzten 5 Tage war täglich im Käfig aufgesammelt worden. Es wurden untersucht: Muskeln (2 Proben à 61 g und 57 g) und Hirn (73 g); in den untersuchten Proben konnten nur minimale Spuren von Coffein nachgewiesen werden. Die Harnuntersuchung ergab folgende Resultate:

Harn vom 19. VIII. bis 22. VIII. enthielt:
0,0374 g Coffein pro die, d. h. 3,2 % der Tagesgabe;
Harn vom 22. VIII. bis 23. VIII. enthielt:
0,0260 g Coffein pro die, d. h. 2,2 % der Tagesgabe;
Harn vom 23. VIII. bis 24. VIII. enthielt:
0,0531 g Coffein pro die, d. h. 4,6 % der Tagesgabe.

Dieser Versuch deutet nicht darauf hin, daß bei längere Zeit hindurch fortgesetzter Coffeinzufuhr größere Mengen dieses Stoffes von den Tieren in ihren Organen magaziniert werden. Es wurden nun die Versuche von Gourewitsch wiederholt, indem 3 Kaninchen etwa 3 Monate lang täglich subkutan eine Lösung von Coffeinum-Natrium benzoicum injiziert wurde, die 5 % Coffein enthielt; es wurde mit einer kleinen Gabe angefangen und allmählich die Tagesgabe vergrößert.

Versuch 12.

Kaninchen, Gewicht 2740 g. Vom 12. IV. bis 14. IV. wurden täglich 10 cg Coffein injiziert, vom 14. IV. bis 16. IV. 15 cg Coffein, und die Gaben wurden nun langsam gesteigert bis zum 12. VI., wo 40 cg Coffein pro die injiziert wurden; es wurde nun bis zum 5. VII. mit dieser Gabe fortgefahren. Es waren im ganzen 23,9 g Coffein injiziert worden. Die Steigerung der Coffeingaben mußte mit großer Sorgfalt vonstatten gehen, wobei man sich vom Befinden und namentlich vom Gewichtsverhältnis des Tieres leiten ließ. Gegen Mitte des Versuches verlor das Tier recht bedeutend an Gewicht. So war das Gewicht am 26. V. nur 2280 g, aber gegen Ende des Versuches nahm das Gewicht zu und betrug bei Beendigung des Versuches 2530 g. Die Injektion geschah bei antiseptischen Kautelen; aber es entstanden doch einige Abszesse unter der Haut und einige kleine Ulzerationen an der Haut. Im übrigen bot das Tier nichts Abnormes dar. Am 7. VII., 48 Stunden nach der letzten Injektion, wurde das Tier durch Verblutung getötet. Es wurden untersucht: Muskeln (209 g), Leber (50 g), Nieren (12,5 g) und Hirn (8 g). In keinem der untersuchten Organe war Coffein nachzuweisen.

Versuch 13.

Kaninchen, Gewicht 3760 g. Am 12. IV. wurden 10 cg Coffein injiziert, und die Gaben wurden langsam bis zum 6. VI. vergrößert, wo 50 cg Coffein injiziert wurden. Diese Gabe wurde danach bis zum 26. VI. täglich injiziert. Während des ganzen Versuches waren 25,7 g Coffein injiziert worden. Das Gewicht des Tieres betrug zu Ende des Versuches 3580 g. Das Tier verhielt sich während des Versuches wie das Kaninchen von Versuch 12. Es wurde getötet am 28. VI., 48 Stunden nach der letzten Injektion. Es wurden untersucht: Muskeln (123,4 g), Leber (79,2 g), Nieren (17,4 g) und Hirn (9 g). In keinem von den untersuchten Organen ließ sich Coffein nachweisen.

Versuch 14.

Kaninchen, Gewicht 2560 g. Am 12. IV. wurden 10 cg Coffein injiziert, und die Gabe wurde nun langsam bis zum 6. VI. vergrößert, wo 45 cg Coffein injiziert wurden; diese Gabe wurde nun täglich bis zum 29. VI. injiziert. Das Tier wog nun 2690 g. Es verhielt sich im wesentlichen wie die vorhergehenden, war doch Anfang Juni, wo eben die maximale Gabe erreicht war, etwas kurzatmig und sehr unruhig, mit stark vermehrten Reflexen, weshalb die Tagesgabe 4 Tage hindurch auf Injektionen vormittags und nachmittags verteilt wurde. Die letzten 14 Tage des Versuches verhielt das Tier sich in normaler Weise. Am 30. VI. wurde das Tier 24 Stunden nach der letzten Injektion durch Verblutung getötet.

Von der Leber wurden 54,8 g untersucht. Es wurde 0,9 mg Coffein als charakteristische Krystallnadeln gefunden. Die Leber enthielt danach 0,0016 % Coffein. Ferner wurden untersucht: Muskeln (125,9 g), Nieren (15,4 g), Hirn (9,1 g). In keinem dieser Organe gelang es, Coffein nachzuweisen. Vom 22. VI. bis 24. VI. wurde der Harn in einem Zeitraum

von 48 Stunden mittels Katheter aufgesammelt. Es wurden im Harn 36,5 mg Coffein gefunden, also pro die 18,25 mg, d. h. 4,1 % der injizierten Tagesgabe.

In den Versuchen 12—14 erhielten die Kaninchen in der letzten Periode bzw. 15,8, 14,0 und 16,7 cg Coffein täglich pro Kilogramm vom Schlußgewicht der Tiere. Diese Gaben sind durchschnittlich größer als bei Gourewitschs vier Versuchen, bei denen in der entsprechenden Periode 12,7, 14,2, 14,5 und 16,2 cg pro Kilogramm injiziert wurden.

Die von uns verwendeten Tiere waren graue, belgische Kaninchen. Bei derartigen Tieren ist eine einzelne Injektion einer Coffeingabe derselben Größe wie bei Versuch 12—14, in den Schlußperioden als Tagesgabe gegeben, durchaus nicht tödlich. In dieser Beziehung stimmen unsere Beobachtungen ganz mit denen von Salant und Rieger überein. Dagegen wird die täglich wiederholte Injektion derartiger Gaben bei nicht gewöhnten Tieren meistens nach wenigen Tagen den Tod bewirken. Eine gewisse Immunität gegenüber Coffein läßt sich also an Kaninchen erreichen; dieselbe ist aber sehr beschränkt. Wir konnten es bei den immunisierten Tieren nicht dazu bringen, eine sicher letal wirkende Gabe täglich einzuspritzen, und wenn Gourewitsch behauptet, daß dies ihm gelungen sei, trifft dieses wenigstens nicht zu, wenn man die injizierten Gaben pro Kilogramm ausrechnet. So starben, wie oben genannt, in Gourewitschs Kontrollversuchen zwei Kaninchen nach einer einzelnen Gabe von 22,2 bzw. 19,8 cg Coffein, wogegen bei seinen Immunitätsversuchen zuletzt nur 12,7 bis 16,2 cg Coffein täglich eingespritzt wurden. Salant und Rieger erzielten eine beschränkte Toleranz, aber nur wenn sie Perioden von 2—8 Tagen zwischen den einzelnen Injektionen verstreichen ließen, um Zeit zu lassen »for repair of the injury done by the drug and to develop a mechanism for its better decomposition and elimination«, aber diese Betrachtung stützt sich nicht auf Versuche. Die bei unseren Versuchen gefundene Immunität scheint nur darin zu bestehen, daß das Tier imstande ist, eine täglich fortgesetzte Injektion von Gaben zu ertragen, die als einzelne Gaben nicht letal sind, aber bei täglicher Injektion im Laufe kurzer Zeit den Tod verursachen. Es handelt sich also wahrscheinlich um die Entwicklung einer Fähigkeit, weniger stark auf solche Coffeingaben zu reagieren und sie schneller unschädlich zu machen.

Wie in der Einleitung erwähnt, fand Gourewitsch bei seinen vier Immunisierungsversuchen in den untersuchten Organen eine enorme Anhäufung von Coffein (s. die Tabelle S. 17). Auch unsere Unter-

suchungen fanden an Kaninchen statt; die Zeitdauer der Untersuchungen war ungefähr dieselbe in beiden Versuchsreihen, und die Schlußgaben der letzten 3 Wochen waren in unseren Versuchen eher höher als in denen von Gourewitsch. Während dieser Forscher aber, wie die Tabelle zeigt, 2—4 Tage nach der letzten Injektion eine kolossale Anhäufung von Coffein in den Organen vorfindet, fanden wir in den Organen der zwei Tiere, die 48 Stunden nach der letzten Injektion getötet wurden, überhaupt kein Coffein in irgendeinem der untersuchten Organe, und bei dem 24 Stunden nach der letzten Injektion getöteten Tiere nur eine sehr geringe Menge — 0,0016 % — in der Leber, während es nicht gelang, Coffein in den Muskeln, den Nieren noch dem Hirn nachzuweisen. Unsere Untersuchungen stehen also in diesem Punkt in dem möglichst starken Gegensatz zu Gourewitschs Befund. Wir fanden bei unseren Immunitätsversuchen keine Andeutung einer Anhäufung von Coffein in den Organen. Ein Vergleich unserer Immunitätsversuche an Kaninchen mit unseren Versuchen an Ratten, bei denen (Versuch 4) 24 Stunden nach einer einzelnen Coffeininjektion kein Coffein im Tiere vorgefunden wurde, wogegen in Versuch 6, wo 4 Tage nacheinander Coffein injiziert wurde, 24 Stunden nach der letzten Injektion doch eine geringe Menge von Coffein (14 % der Tagesgabe) im Tiere vorgefunden wurde, scheint eher darauf zu deuten, daß die Zersetzung des Coffeins im Organismus bei immunisierten Tieren schneller vonstatten geht als bei normalen Tieren. Eine gesteigerte Ausscheidung durch den Harn findet nämlich bei der Immunisierung nicht statt, wie dieses aus dem Versuch 14 ersichtlich sein wird. Die im Harn täglich ausgeschiedene Coffeinmenge betrug hier zu Ende des Versuches nur 4 % der injizierten Tagesgabe, also weniger als man nach Salant und Rieger gewöhnlich nach einer einzelnen Injektion bei normalen Kaninchen findet. Die beschränkte Angewöhnung an Coffein, die sich bei Kaninchen erzielen läßt, kann sich deshalb wohl schwierig, wie Gourewitsch es meint, mit einer aktiv erworbenen Zellimmunität in Verbindung bringen lassen; wir sind vielmehr geneigt, anzunehmen, daß die Angewöhnung mit einer gesteigerten Zerstörungsfähigkeit des Organismus dem Gift gegenüber in Verbindung steht.

Eine Erklärung des absoluten Gegensatzes zwischen dem Ergebnis von Gourewitschs Immunitätsversuchen und unseren Untersuchungen sind wir keineswegs imstande zu geben. Wir sind der Ansicht, daß unser Verfahren zur Isolierung des Coffeins zuverlässiger ist, als das von Gourewitsch angewandte und reinere Produkte liefert, aber die untenstehenden Kontrolluntersuchungen zeigen, daß wir auch bei Be-

folgung der von Gourewitsch benutzten Methode recht brauchbare Resultate erhalten konnten.

1. 0,1868 g Coffein wurden in Wasser gelöst und mit 100 g Muskelbrei innig vermengt; die Masse wurde genau nach Gourewitsch analysiert. Es wurde 0,1772 g »Coffein« gefunden. In der Hälfte des gefundenen Produktes wurde der Stickstoffgehalt bestimmt, der für das gesamte Produkt 0,1718 g Coffein entsprach. Die andere Hälfte des Produktes wurde durch Jodfällung und Chloroformausschüttelung gereinigt. Im Rückstand wurde durch Stickstoffbestimmung 0,0834 g Coffein gefunden; also enthielt das gefundene Produkt 0,1668 g Coffein oder 89 % der zugesetzten Coffeinmenge.

2. 100 g Muskelbrei wurden ohne Coffeinzusatz nach Gourewitsch analysiert. Es wurde 0,0019 g »Coffein« gefunden. Der Stickstoffgehalt des Produktes entprach 0,0003 g Coffein.

Wir können uns nach diesen Kontrollbestimmungen nicht wie Salant und Rieger (s. oben) ablehnend gegen die von Gourewitsch benutzte Methode verhalten. Die Ursache der ganz widerstreitenden Resultate, zu denen Gourewitsch und wir gekommen sind, läßt sich nicht in den benutzten Methoden finden. Wir müssen deshalb Gourewitschs Befunde einer genaueren Analyse unterwerfen.

Wir müssen erstens darauf aufmerksam machen, daß bei unseren Untersuchungen, wenn dieses überhaupt möglich war, weit größere Mengen von Organen in Arbeit genommen wurden, als bei Gourewitschs Untersuchungen.

Betrachten wir ferner die von Gourewitsch gefundenen Coffeingehalte der verschiedenen Organe immunisierter Tiere, so muß die gefundene Anhäufung als eine ganz kolossale bezeichnet werden. Im Hirn wurden z. B. 2,6 % (Versuch 3), in den Muskeln 0,9 % (Versuch 3) und in der Leber 1,2 % (Versuch 4) Coffein gefunden. Setzen wir die Trockensubstanz der betreffenden Organe zu 25 % an, so sollten sich hiernach bei immunisierten Tieren in der Trockensubstanz des Hirns etwa 10 %, der Muskeln etwa 4 % und der Leber etwa 5 % Coffein finden. Eine solche Anhäufung eines Giftes in den Organen muß unser höchstes Erstaunen erwecken, und von keinem anderen körperfremden Stoff ist auch nur annäherungsweise eine solche Anhäufung bekannt.

Bei Gourewitschs Versuchen, bei denen enorme Anhäufungen von Coffein gefunden wurden, hatten die verschiedenen Versuchstiere beinahe dieselbe Zeit hindurch dieselben Coffeingaben erhalten. Es wäre nun zu erwarten, daß dasselbe Organ bei den verschiedenen Tieren annäherungsweise denselben Prozentgehalt von Coffein aufweisen sollte. Dies war aber durchaus nicht der Fall. So enthält bei Ver-

such 3 die Leber 0,16 %, bei Versuch 4 1,2 % Coffein. Und selbst wenn die absoluten Zahlen bei den verschiedenen Versuchen etwas schwankten, so wäre doch wohl mit Sicherheit zu erwarten, daß das Coffein in den Organen der verschiedenen Tiere sich in demselben Verhältnis verteilen müßte, so daß z. B. das Verhältnis zwischen dem prozentischen Coffeingehalt der Muskeln und der Leber sich bei den verschiedenen Versuchen als ziemlich konstant ergeben würde. Ein Blick auf die Tabelle S. 17 zeigt, daß dies nicht der Fall ist. So ist bei Versuch 3 das Verhältnis zwischen dem prozentischen Coffeingehalt der Muskeln und der Leber 1 : 0,173, bei Versuch 4 1 : 1,7; mit dem Coffeingehalt der Muskeln verglichen, ist also der prozentische Coffeingehalt der Leber zehnmal größer bei Versuch 4 als bei Versuch 3.

Schließlich wäre wohl zu erwarten, daß eine Anhäufung von Coffein in den Organen eines Tieres, und speziell im Zentralnervensystem, nachweisbare Veränderungen des Zustandes des Tieres und seiner Reaktion gegenüber Coffein bewirken müßte. Dies war aber eigentlich nicht der Fall. Wenn in unseren Versuchen die Gaben gesteigert wurden, namentlich wenn man sich der Schlußgabe näherte, wurden mehrmals Unruhe, stark gesteigerte Reflexe und krampfhafte Zuckungen beobachtet. Diese Tiere, die also nach Gourewitschs Versuchen viele Gramm Coffein enthalten sollten, reagierten also bei einer Steigerung der Tagesgabe um wenige Zentigramm ungefähr wie ein nicht angewöhntes Tier gegenüber der Injektion der betreffenden, ein einzelnes Mal oder wenige Tage nacheinander injizierten Coffeinmenge reagiert haben würde. Nicht selten wurde bei der Steigerung der Gabe ein Gewichtverlust beobachtet; das Gewicht nahm aber wieder zu, wenn einige Zeit hindurch mit derselben Gabe fortgesetzt wurde. Von diesen Fällen abgesehen, boten die Tiere unserer Versuche bei fortgesetzter Coffeinzufuhr nichts Abnormes dar.

Wir müssen nach den obenstehenden Betrachtungen Gourewitschs Befunden gegenüber die Richtigkeit unserer Versuchsergebnisse, die auch durch die angeführten Tatsachen unterstützt wird, bestimmt aufrecht erhalten und behaupten, daß auch nach Monate hindurch fortgesetzter, täglicher Injektion großer Coffeinmengen keine Anhäufung von Coffein im Organismus stattfindet. 24—48 Stunden nach der letzten Injektion ist das Gift vollständig aus dem Körper verschwunden.

Die Frage, inwiefern eine Magazinierung des Coffeins in den Organen stattfinden kann, ist auch von Bedeutung für die Beurteilung der vorliegenden Untersuchungen über die Zersetzung des Coffeins im

Organismus. Eine Reihe verschiedener Untersucher (Albanese[1]), Bondzynski und Gottlieb[2]), Krüger und Schmidt[3]) u. a.) haben nach Eingabe von Coffein im Harn Dimethylxanthine und Monomethylxanthine gefunden. Als Methylxanthine wurden aber bei Krüger und Schmidts quantitativen Versuchen nur 22,43 % der eingegebenen Coffeinmenge wiedergefunden. Ob das Coffein eine Steigerung der Harnsäure- oder Allantoinausscheidung hervorruft, ist noch eine streitige Frage. Die meisten Forscher haben keine sichere Steigerung nachweisen können, und selbst wo eine solche beobachtet wurde, war sie nur gering, so daß weit der größte Teil einer eingegebenen Coffeinmenge weder als Methylxanthin noch als Harnsäure oder Allantoin nachzuweisen ist. Bei vielen dieser Untersuchungen wurde das Coffein längere Zeit hindurch täglich eingegeben; so wurde in den grundlegenden Versuchen von Krüger und Schmidt an Hunden das Coffein 18 Tage hindurch eingegeben. Man könnte sich nach Gourewitschs Versuchen denken, daß die Coffeinmenge, die nicht als Methylxanthin, Harnsäure oder Allantoin im Harn wiedergefunden wird, in den Organen angesammelt sein würde. Nach unseren Untersuchungen ist dies aber nicht der Fall, und man muß annehmen, daß der größte Teil des einverleibten Coffeins im Organismus vollständig zersetzt wird.

Ergebnisse.

1. Im Organismus der untersuchten Tiere (Hund, Kaninchen, Ratte) wurde das Coffein mit Leichtigkeit zersetzt. So enthielt bei Ratten der Körper nach 6 Stunden nur 60 %, nach 12 Stunden nur 36 % der injizierten Coffeinmenge. 24—48 Stunden nach der Eingabe ließ sich das Coffein im Tierkörper nicht mehr nachweisen.

2. Das Coffein verteilt sich sehr gleichmäßig auf die verschiedenen Gewebe und Flüssigkeiten des Organismus. So wurde nach intravenöser Injektion in den Muskeln, dem Hirn, dem Blut und dem Verdauungskanal mit Inhalt beinahe derselbe prozentische Coffeingehalt vorgefunden. Nur die Leber wies einen etwas größeren Coffeingehalt auf.

3. Eine Angewöhnung bei täglicher Zufuhr von Coffein läßt sich beim Kaninchen nur in sehr beschränktem Maße erzielen und scheint

---

1) M. Albanese, Dieses Archiv Bd. 35, S. 456, 1895.

2) St. Bondzynski und R. Gottlieb, Dieses Archiv Bd. 36, S. 54, 1895.

3) M. Krüger und B. Schmidt, Berichte der deutschen chem. Gesellsch. Bd. 32, S. 2677, 1899.

wesentlich darin zu bestehen, daß Coffeingaben die bei normalen Tieren bei mehrere Tage hindurch fortgesetzter Eingabe den Tod herbeiführen, von den angewöhnten Tieren vertragen werden. Eine Vermehrung der Coffeinausscheidung durch den Harn findet bei der Angewöhnung nicht statt. Bei der Angewöhnung findet sich keine Aufstapelung von Coffein in den Organen, und nach einer Unterbrechung der Coffeinzufuhr enthält der Körper nach 48 Stunden kein Coffein mehr.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Einfluß experimenteller Vorhofsdehnung auf den Tonus der Ventrikelmuskulatur.

Von

Dr. med. **Georg Pietrkowski.**

(Mit 18 Figuren.)

Die im folgenden mitzuteilenden Ergebnisse von Versuchen am Froschherzen sind entstanden aus klinischen Beobachtungen eines eigenartigen, von mir genauer beobachteten Leidens am Ösophagus des Menschen (1), das einen interessanten Fall von Koordination in einem röhrenförmigen Muskelschlauch zur Analyse brachte. Es ist nötig zuerst auf den klinischen Fall etwas einzugehen.

Es handelte sich um einen Kranken, der an einem Spasmus der Cardia litt mit sekundärer Erweiterung der Speiseröhre, die im Mittel etwa 200 bis 300 ccm gestauten Inhalt faßte. Wusch man den Sack leer und gab dem Patienten abgemessene Mengen Wassers zu trinken, so konnte man kleinere Mengen wie 50, 100 und 150 g unvermindert durch die Sonde aus der Speiseröhre zurückgewinnen; die Cardia hatte sich nicht bei dem Schluckakt geöffnet, nichts davon war in den Magen geglitten. Bei einer Trunkmenge von 200 g gewann man nur 190 g zurück. Der jetzt durch Dehnung der Wand auf den Muskelschlauch ausgeübte Konstriktionsreiz hatte eine geringe Erschlaffung der Cardia bewirkt, die der Reizgröße bzw. der Füllung proportional war. Im Moment aber, wo sich die Muskelwand des Sackes durch Entleerung des Überschusses auf ihre Trägheitsgrenze zurückgezogen hatte, schloß sich auch wieder die Cardia, und der Flüssigkeitsrest verblieb in der Speiseröhre. Ermüdung der Muskelwand durch steigende Trunkmengen rückte auch die Reizschwelle immer höher hinauf. Die ausgeruhte Muskulatur am frühen Morgen bewirkte eine nachhaltigere Erschlaffung der Cardia und entleerte von der abgemessenen Trunkmenge weit mehr in den Magen als die überdehnte am Abend. Je atonischer die Muskulatur des Speiserohres, um so stärker war der Spasmus der Cardia und umgekehrt.

Da nun klinische Beobachtungen lehren, daß ähnliche Gleichgewichtsverhältnisse im Verlauf des ganzen Magen-Darmkanals bestehen, wie sie ja auch der normalen Darmbewegung zugrunde liegen, und daß ihre Störung zu den mannigfachsten Krankheitserscheinungen Anlaß geben kann — ich erinnere hier nur an die spastisch-atonische Obstipation, den spastischen Ileus, den reflektorischen Pyloruskrampf mit konsekutiver Magenerweiterung bei Gallensteinleiden —, legte ich mir die Frage vor, ob sich ähnliches auch am Herzen findet, das entwicklungsgeschichtlich ja auch nichts anderes als der schlingenförmig ausgebogene Teil eines Rohres ist, dessen einzelne Teile vom Sinus über Vorhof zum Ventrikel in streng rhythmischer Peristaltik sich kontrahieren. Es war mit anderen Worten zu untersuchen, welchen Einfluß die Überdehnung des Vorhofes auf den Tonus des Ventrikels ausüben mochte, ein Verhältnis, wie es ja im Leben vielfach bei Erkrankungen der Mitralklappen, dem häufigsten Herzfehler, angetroffen wird.

Ein Vorversuch belehrte über die Berechtigung der Annahme einer Verallgemeinerung auch auf herzpathologisches Gebiet. Durch die in den Sinus von unten eingeführte Hohlnadel einer 2 ccm fassenden Rekordspritze wurde einem enthirnten Frosch Luft in den Vorhof geblasen, bis in dessen stark überdehnter, glasartig durchsichtiger Wand die einzelnen Faserzüge gut erkennbar waren. Alsbald richtet sich der Ventrikel unter Tonuszunahme steil in die Höhe, und nachdem er die in ihn eingedrungene Luft mit kräftigen Stößen in die Aorten hinausgetrieben hat, wird er nach einiger Zeit so tonisch, daß nur noch minimale Bewegungen an ihm sichtbar sind, während Sinus und Vorhof zu pulsieren fortfahren.

Es fragt sich nun, ob dieser Effekt nur auf die Dehnung allein und auf keinen der sonstigen Begleitumstände zurückgeführt werden kann. Denn ein solches Herz mit luftgefülltem Vorhof ist insofern abnorm, als sein Ventrikel leer schlägt, also weder genügend ernährt noch ventiliert wird. Vergleicht man aber zwei ausgeschnittene Herzen in gelüfteter Ringerlösung liegend, das eine lediglich leer schlagend, das andere leer schlagend, aber mit luftgefülltem Vorhof, so findet man nach Ablauf einiger Stunden zwar beide schlaglos, aber während der Ventrikel des Herzens mit V-D[1]), hart und spitz ist, wie nach tödlicher Digitalisvergiftung, ist der des anderen weich und eindrückbar. Nimmt man beide aus der Lösung und bringt sie an die Straubsche Kanüle, so schlägt das nur leer gewesene Herz

1) V-D wird von nun ab die Vorhofdehnung abgekürzt.

ziemlich bald wieder ganz normal, während das mit V-D nicht oder nur unvollständig zum Schlagen zu bringen ist. Die tonische Kontraktion seines Ventrikels kann so groß sein, daß sie einem hydrostatischen Druck von 20 cm Wasser stand hält.

Untersuchungen im Suspensionsverfahren am Herzen in situ.

Ich habe nun versucht das Entstehen der Tonuszunahme nach V-D unter graphischer Vergleichung am Herzen in situ zu verfolgen. Unter diesen Versuchsbedingungen schreibt das Herz eine unregelmäßige Kurve mit steigendem Tonus und steht nach etwa 2 bis 3 Stunden still, nachdem es ähnliche Rhythmusstörungen durchlaufen hat, wie wir sie bei der Digitalisvergiftung zu sehen gewohnt sind: Alternans, Halbrhythmus, Gruppenbildung u. dgl. (vgl. Fig. 1). Doch

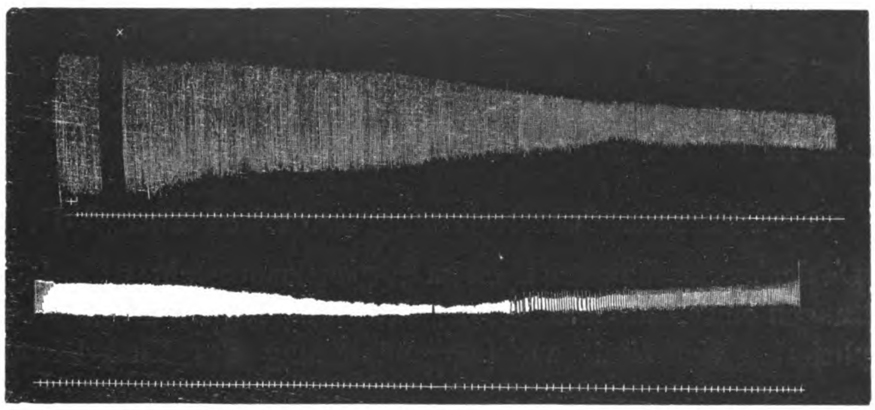


Fig. 1. Froschherz in situ, bei × V-D. Untere Kurve ist die unmittelbare Fortsetzung der oberen. Zum Schluß Entwicklung des Pulsus alternans bei hohem Tonus.

dieser so erreichte Tonus ist nur relativ maximal, d. h. für die hydrostatischen Bedingungen des Experimentes. Denn die V-D hebt den Kreislauf auf und der hydrostatische Druck vom Vorhof her wird nahezu null. Bringt man daher ein solches Herz, bevor es noch zum Stillstand gekommen ist, an die Kanüle, so wird es langsam tonusfrei und schreibt eine Kurve mit absinkenden Fußpunkten, ähnlich wie nach einer Auswaschung bei Digitalisvergiftung. Hat man hingegen das Herz im Zustand maximaler Starre längere Zeit belassen, dann ist es abgestorben. Der Vorgang ist also deutlich umkehrbar, und das um so mehr, je mehr die Verhältnisse des hydrostatischen Druckes und der Ernährung die normalen erreichen. So beobachtet man zwar nach der in situ vorgenommenen V-D am ausgeschnittenen Herzen an der Kanülenanordnung noch ein fast

momentanes Zusammenschrumpfen des Ventrikels; seine Spitze zeigt eine leichte Schrumpfung und nimmt an der mit Mühe erfolgenden Diastole nicht oder nur in geringem Umfang teil. Aber nach einiger Zeit sind die normalen Verhältnisse wieder hergestellt. Trotzdem sind mit dem Präparat innerlich manche Veränderungen vor sich gegangen, wie wir später sehen werden. Es war darum zu erwarten, daß im Suspensionsverfahren die Wirkung der V-D noch flüchtiger erscheinen mußte, weil hier noch die gegen den Tonus wirkende stetige Belastung durch den Schreibhebel den Ausgleich des Tonus beschleunigt. Immerhin sind aber alle Erscheinungen auch hier so eindeutig, daß an dem digitalisartigen Einfluß des gedehnten Vorhofs nicht zu zweifeln ist. Eine Kurve mag das am besten erläutern. Es ist an der Kurve auch der Einfluß erhöhten Druckes im System auf den Tonus ersichtlich (vgl. Fig. 2).

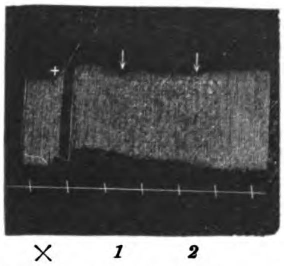


Fig. 2. × V-D am ausgeschnittenen Herzen, bei *1* und *2* wird der hydrostatische Druck erhöht.

Vergleichende Volummessungen vor und nach V-D.

Da das ausgeschnittene Herz im Suspensionsverfahren nur Längenänderungen eines Durchmessers des Ventrikels registriert, die in einem komplizierten Verhältnis zur Längenänderung des Muskelelementes

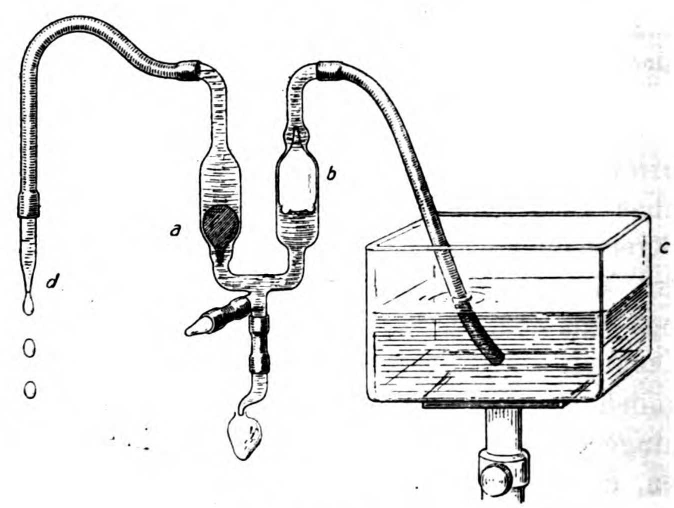


Fig. 3.

und zur Volumänderung stehen, habe ich noch die letztere an einem dazu gefertigten Apparat für künstlichen Kreislauf verfolgt (vgl. Fig. 3).

Die Zeichnung Fig 3, S. 38 erklärt sich selbst. *a* und *b* sind 2 Ventile, von denen *a*, schwerer als Wasser, der Aortenklappe, *b*, leichter als Wasser, der Klappe zwischen Vorhof und Ventrikel entspricht. Beide werden bei jeder Systole gehoben, wobei *a* sich öffnet, *b* sich schließt und den venösen Zustrom aus der mit Ringerlösung gefüllten Wanne *c* unterbricht. Der Blutdruck, gegen den das Herz arbeitet, entspricht dem Niveauunterschied zwischen dem Abtropfende *d* und der Herzspitze. Der diastolische Blutdruck (Füllungsdruck) entspricht dem Höhenunterschied zwischen Herzspitze und dem Flüssigkeitsspiegel in der Wanne *c*, die durch Höher- und Tieferstellen an einem schraubbaren Stativ variiert werden kann.

Zu Beginn der Versuche wird der Ausflußöffnung *d* ein kleiner Überdruck gegeben, so groß nur, daß das Ventil *a* sicher schließt, diese Lage bleibt während der ganzen Versuchsdauer beibehalten. Sodann werden die zu allen Füllungsdrucken gehörigen Minutenvolumina durch Hebung des Vorratsgefäßes *c* ermittelt. Dabei wird die Herzfrequenz des spontan schlagenden Herzens als konstant angenommen, wozu man nach Ausweis der Resultate berechtigt ist.

Tabelle 1.
Blutdruck 5 cm.

Diastolischer Druck	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10
Schlagzahl	48	44	44	46	48	47	50	50	51	52	51
Minutenvolumina .	0	0,8	1	2,1	3,2	4	4,9	6,2	7	8,4	9,8
				V-D							
Schlagzahl	44	45	44	44	45	46	44	44	46	46	46
Minutenvolumina .	0	0	0,1	0,7	1,8	2,4	3,6	4,6	5,3	7	8,8

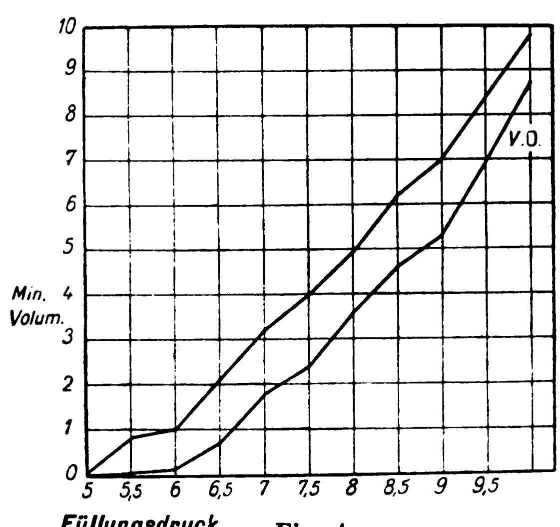


Fig. 4.

Man erkennt aus den mitgeteilten Resultaten obigen Versuchs, der aus einer Reihe ähnlicher ausgewählt wurde, wie sich die Tonuszunahme des Ventrikels in der Verringerung seiner Förderung ausdrückt bei gleichen diastolischen Füllungsdrucken (Anfangsspannungen).

Die Fig. 4 gibt graphisch dargestellt in unmittelbarer Vergleichbarkeit

die zwei Dehnungskurven, oben des normalen Herzens, unten nach V-D. Man sieht, daß sie im Meßbereich des Versuchs beide linear und parallel verlaufen, daß also durch den Eingriff der V-D eine einmalige, für alle Füllungen gleiche Tonuszunahme eingetreten ist. Versuche mit Atropin und Adrenalin brachten keine Veränderung der gegenseitigen Lage der beiden Kurven, die Gifte sind also auf den tonisierenden Vorgang ohne Einfluß.

Versuche im Suspensionsverfahren am ausgeschnittenen Herzen.

Die V-D am ausgeschnittenen Herzen geschieht so, daß man die Hohlnadel möglichst durch die Aortenwand in den Vorhof stößt und die Spritze während der Ventrikelsystole entleert, damit die Luft nicht so leicht in den Ventrikel dringt und die Kanüle verstopft. Geschieht dies dennoch, dann muß man sie mit einer Pipette entfernen. Wenn die Dehnung gut gelingt, dann gleichen die beiden Vorhöfe erbsen- bis bohnengroßen Halbkugeln, denen eine flachere, der Sinus, anliegt und durch deren glashelle Wände man deutlich die trennende Scheidewand gewahrt. Manchmal wird auch an der Basis des Ventrikels ein heller Fleck (die Klappe?) sichtbar. Während der Kontraktionen spielt dann die Luftblase in gewissem Umfang zwischen Sinus und Vorhof hin und her (vgl. Fig. 5). Es scheint, daß das



Fig. 5. Endstadium nach V-D. Ventrikel maximal tonisch. Stereoskopische Aufnahme. Etwa 8fache Vergrößerung.

Maß der Dehnung nicht immer ein Gradmesser für die Wirkung ist; und es ist wahrscheinlich nicht der Dehnungszustand des Vorhofes.

sondern der Dehnungsvorgang, der die Wirkung auslöst. So entweicht bei manchen Präparaten der größte Teil der Luft wieder, und doch ist der Effekt vorhanden, bei anderen, die leidlich gebläht scheinen, bleibt er aus, und man muß den Eingriff mehrmals bis zum gewünschten Erfolg wiederholen. Schließlich gibt es auch hier und da Versager, so bei Herzen, die man beim Einbinden sehr gequält hat. Ich glaube, daß man in diesem Fall den Reiz wiederholt schon bei der Präparation gesetzt und erschöpft hat. Ferner beobachtete ich einzelne Versager im Hochsommer bei sehr hohen Temperaturen — die Versuche wurden übrigens in allen Jahreszeiten angestellt, an Gras- wie an Wasserfröschen — und bei Herzen sehr alter Tiere. Manchmal mag es auch an der Technik liegen, deren Mängel mir vollkommen bewußt sind. Leider aber waren alle Versuche sie zu bessern vergeblich. So wurde der Versuch gemacht, statt der Luft geschmolzenes Paraffin einzuspritzen, um die Dehnung quantitativ machen zu können. Zwar gelang es gut, einen erhärtenden vollkommenen Ausguß des Vorhofes herzustellen, aber die höhere Anfangstemperatur des Paraffins ließ anscheinend den Effekt auf den Tonus nicht zustande kommen. Ebenso versagte der Versuch nach Unterbindung des Sinus mittels einer von unten in den Sinus eingeführten Kanüle Luft in den Vorhof zu drücken, weil der durch die Ligatur verkürzte und gereizte Sinus die Luft kräftig in den Ventrikel hineinpreßte und so die Kanüle verstopfte. Machte man nun wieder nach O. Frank den Versuch, durch Wollfadenligatur die Klappe zu unterstützen, so trat das Phänomen nicht ein. Kurz, mir ergab sich das oben geschilderte primitive Verfahren noch immer als das schonendste und natürlichste, obwohl ich seine Mängel einsehe.

A. Synergismus von V-D + Digitalis.

Aus dem bisher Mitgeteilten ist ersichtlich, daß die V-D auf die Ventrikelmuskulatur tonisch wirkt. Genau so wirkt der Erscheinung nach Digitalis. Es war nun naheliegend diese beiden tonisierenden Einflüsse zu kombinieren. Wir haben oben gesehen, daß die V-D am ausgeschnittenen Herzen nur wie ein vorübergehender Reiz zu wirken scheint, der bald normaler Pulsation Platz macht. Trotzdem ist es nicht ausgeschlossen, daß die V-D nicht einen einmaligen Reiz setzt, sondern einen veränderten Zustand des Ventrikels hinterläßt. Dieser Zustand ist beim Grundversuch (s. oben) der tonische Stillstand, er kann bei dem unter ganz besonderen mechanischen Bedingungen stehenden ausgeschnittenen Herzen nur maskiert sein. In diesem Falle könnte er durch eine sonst unwirksame Intensität von Digitalis-

wirkung vielleicht wieder manifest werden. Ich habe deshalb gemessen, ob durch unterschwellige Digitalisdosen ein ausgeschnittenes Herz nach Ablauf der ersten Folgen der V-D wieder tonisch wird. Aus anderweitig zu veröffentlichenden Untersuchungen ist mir genau bekannt, daß 1 ccm k-Strophanthin von der Konzentration 1:4 bis 1:5 Millionen völlig wirkungslos ist, während eine Lösung von 1:2 Millionen eine mäßige Tonussteigerung verursacht, wie wir sie in Fig. 6 sehen.

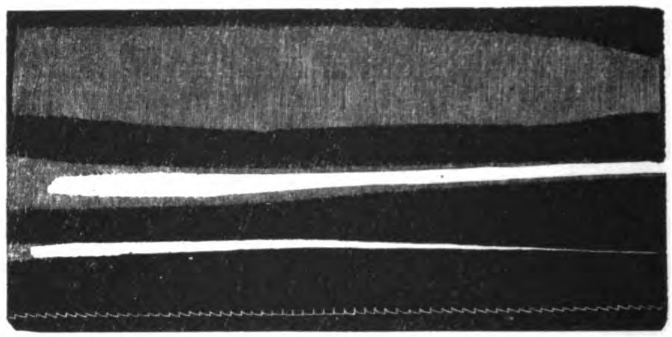


Fig. 6. k-Strophanthin 1:2 Millionen. Die drei Abschnitte schließen lückenlos aneinander.

Gibt man nun diese Konzentrationen einem Herzen nach abgeklungener V-D, so erhält man Bilder wie Fig. 7 und Fig. 8.



Fig. 7. Kombination von V-D (+) und Strophanthin (++) 1:2 Millionen.

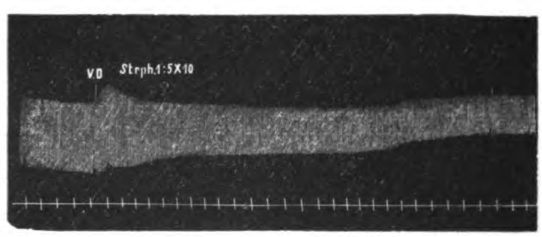


Fig. 8. Wirkung unterschwelliger Strophanthindosis 1:5 Millionen nach V-D.

Es ergibt sich also, daß durch die Vorhofdehnung die Ventrikelmuskulatur beträchtlich für Digitalis sensibilisiert ist und daß die V-D tatsächlich einen neuen Zustand der Ventrikelmuskelzellen

schafft, den man wohl mit dem Zustand latenter Tonisierung bezeichnen kann[1]).

Bei der Wichtigkeit dieser Tatsache habe ich die Versuche nach verschiedenen Richtungen modifiziert. Insbesondere habe ich auch die Umkehrung studiert, bei laufender Wirkung einer unterschwelligen oder submaximalen Strophanthindosis die Vorhofdehnung eingefügt, mit dem erwarteten Erfolg, daß die Tonussteigerung bzw. der tonische Stillstand mit großer Geschwindigkeit eintrat. Fig. 9a und b geben solche Versuche wieder.

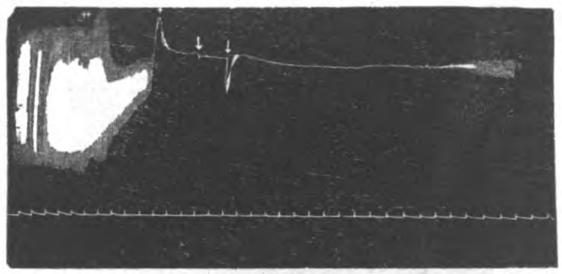


Fig. 9a. Beschleunigung der Strophanthinwirkung von 1:1 Million durch V-D. Bei ↓ Auswaschung.

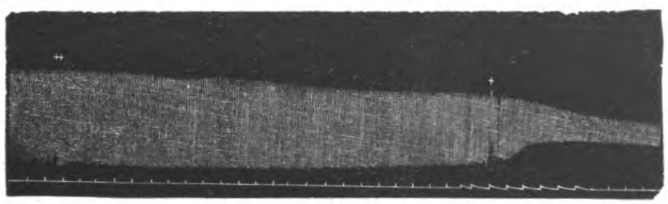


Fig. 9b. Beschleunigung der Strophanthinwirkung (++) 1:4 Millionen durch V-D (+).

Ebenso wurden an Stelle des Strophanthin andere ventrikeltonische Gifte verwandt, wie Digitoxin, Chlorkalzium, Chlorbarium, Methylviolett. Sie verhalten sich nach Ausweis der Kurven ganz gleichsinnig wie Strophanthin (vgl. Fig. 10, 11 und 12).

Hier scheint nun eine Verallgemeinerung auf das Gebiet der therapeutischen Erfahrung nicht unangebracht. Es ist eine auffallende und bisher nicht erklärliche Tatsache, daß die Digitalisdosen, die bei herzkranken Menschen mit gewünschtem Erfolg verwendet werden, relativ vielfach kleiner sind als diejenigen, die im Tierversuch wirksam sind. Ebenso ist bekannt, daß normale Menschen auf die

1) Durch zu häufige Wiederholung kann die Wirkung der V-D erschöpft und in ihr Gegenteil verkehrt werden, so daß Strophanthindosen von 1:2 Millionen völlig unwirksam werden. Ich habe diese an sich interessante Erscheinung nicht weiter verfolgt.

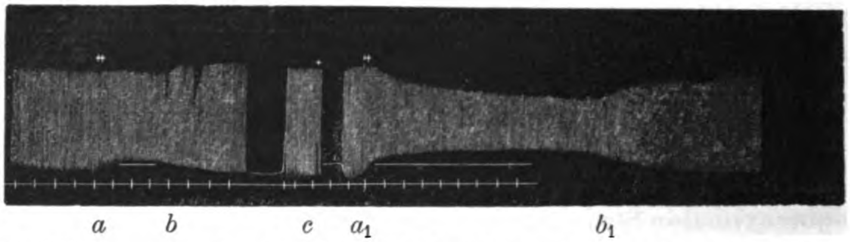


Fig. 10. Tonisierung durch 0,04% $CaCl_2$ bei *a*; Auswaschen des $CaCl_2$ bei *b*; bei *c* Vorhofsdehnung; $a_1 = CaCl_2$ wie bei *a*; bei b_1 Auswaschung. V-D steigert den tonisierenden Effekt des $CaCl_2$.

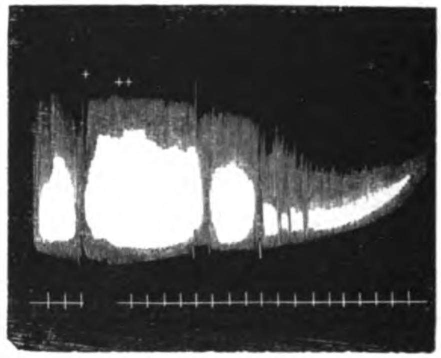


Fig. 11a. Wirkung von Digitoxin, 1 : 2 Millionen beschleunigt durch V-D.

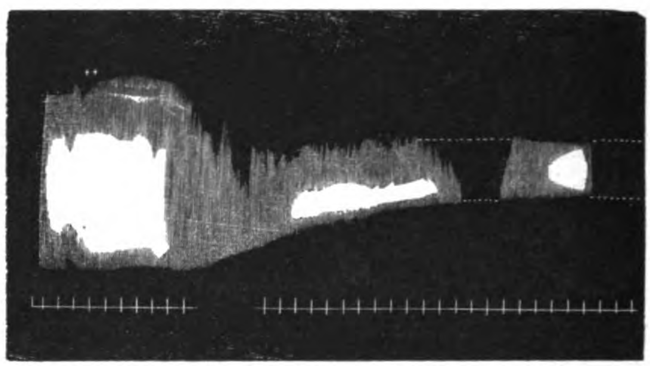


Fig. 11b. Digitoxin, 1 : 2 Millionen allein.

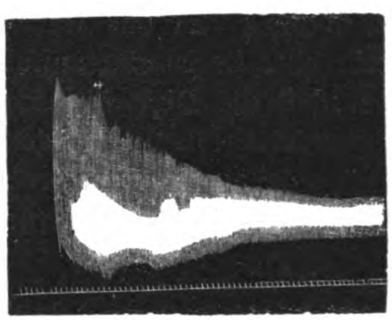


Fig. 12a. Wirkung von Methylviolett. 0,005%.



Fig. 12b. Dasselbe, aber bei ++ V-D.

therapeutischen Dosen für Herzkranke noch gar nicht reagieren. Man ist wohl zur Annahme berechtigt, daß speziell am Herzkranken durch Überfüllung der Vorhöfe jene Sensibilisierung für Digitalis auf dem Wege einer latenten Tonisierung besteht, die nach obigen Untersuchungen für den Frosch unzweifelhaft ist. In erster Linie scheint mir die Folgerung Berechtigung zu haben bei jenen Klappenfehlern, die erfahrungsgemäß der Digitalistherapie am leichtesten zugänglich sind, nämlich den Mitralfehlern.

B. Elektrogramm bei V-D.

Es wurden die Elektrogramme des ausgeschnittenen Herzens untersucht. Zu diesem Zweck tauchte das ganze Herz an der Straub-

a

b

c

d

e

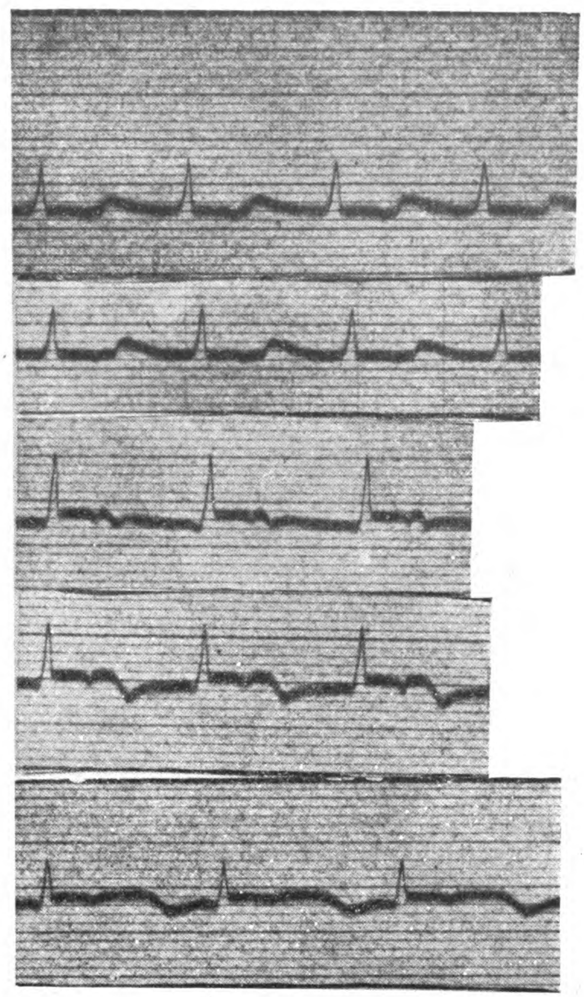


Fig. 13. Ausgeschnittenes Froschherz. *a* Normalzustand; *b* unmittelbar nach V-D; *c* 1 Minute später (*T*-Zacke verkleinert); *d* 3 Minuten später (*T*-Zacke umgeschlagen); *e* 14 Minuten später wie *d*.

schen Kanüle unter Ringerlösung. Die Kanüle war nur mit 1 ccm Ringerlösung gefüllt, so daß ein geringer Füllungsdruck bestand. Die Ableitung geschah aus dem Kanüleninnern und der Schale, in die

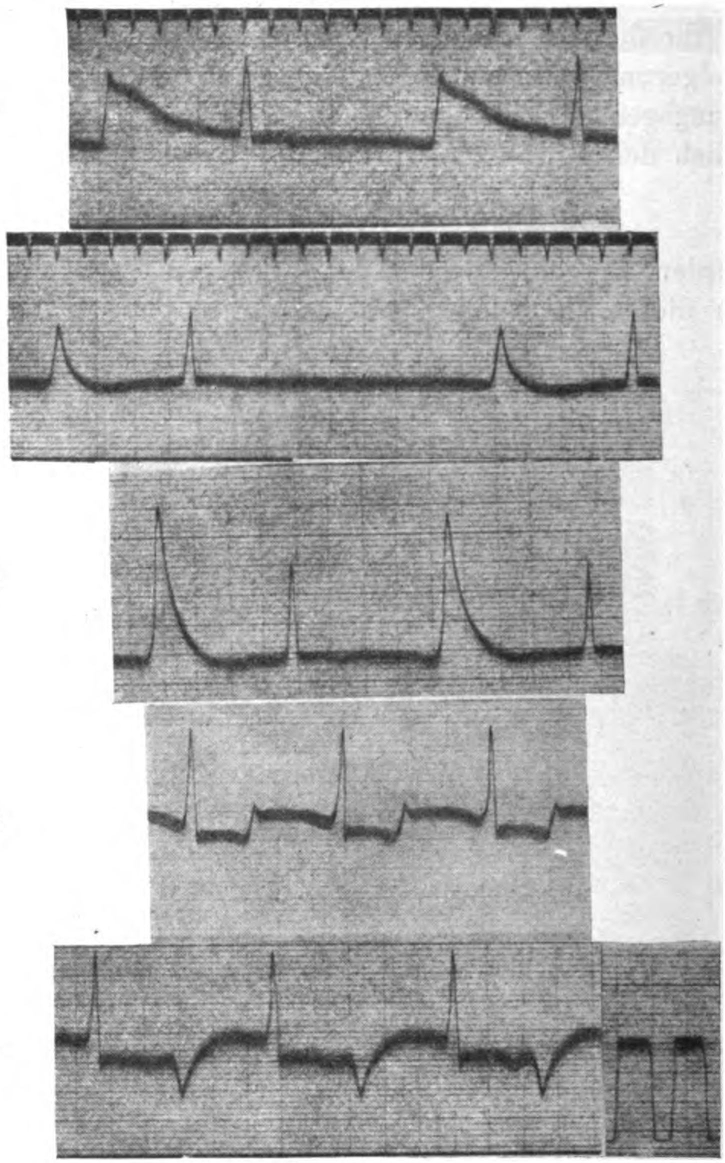


Fig. 14. *a* = normal; *b* = unmittelbar nach V-D. Frequenzverlangsamung durch Sinusreizung; *c* = nach Verschwinden der anfänglichen Frequenzstörung, *T*-Zacke vergrößert in normaler Richtung; *d* = vor dem Umschlag der *T*-Zacke; *e* = Endstadium, *T*-Zacke umgeschlagen; *f* = Eichung 0,1 Milli-Volt.

das Herz ganz untergetaucht war, mit unpolarisierbaren Fadenelektroden. Die registrierten Potentiale bestanden also zwischen der gesamten Innen- und der Außenfläche. Die Lage der Elektroden war während des ganzen Versuches unverändert. Die Saite war soweit

entspannt, daß die *T*-Zacke des normalen Elektrogramms deutlich war. Das Herzinnere war durch eine Lüftung ausgiebig ventiliert.

Es ergab sich, daß die gelungene V-D einen ganz charakteristischen Effekt auf das Elektrogramm ausübt, nämlich eine endliche Umkehr der *T*-Zacke. Die Zwischenstadien sind Verkleinerung und das Verschwinden. Zuweilen geht der Verkleinerung noch eine kurzdauernde Vergrößerung vorauf. Die Fig. 13 und 14 zeigen das besser als Worte.

Durch die Untersuchungen von Garten und Sulze (2) ist dieser wandelbare Teil des Elektrogramms im Sinne der ersten Einthovenschen

a

b

c

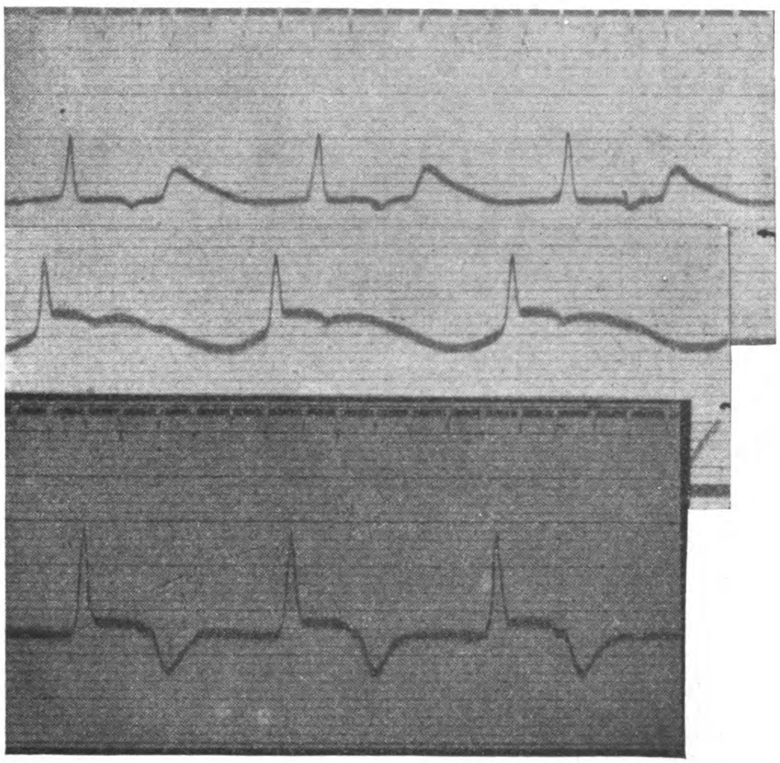
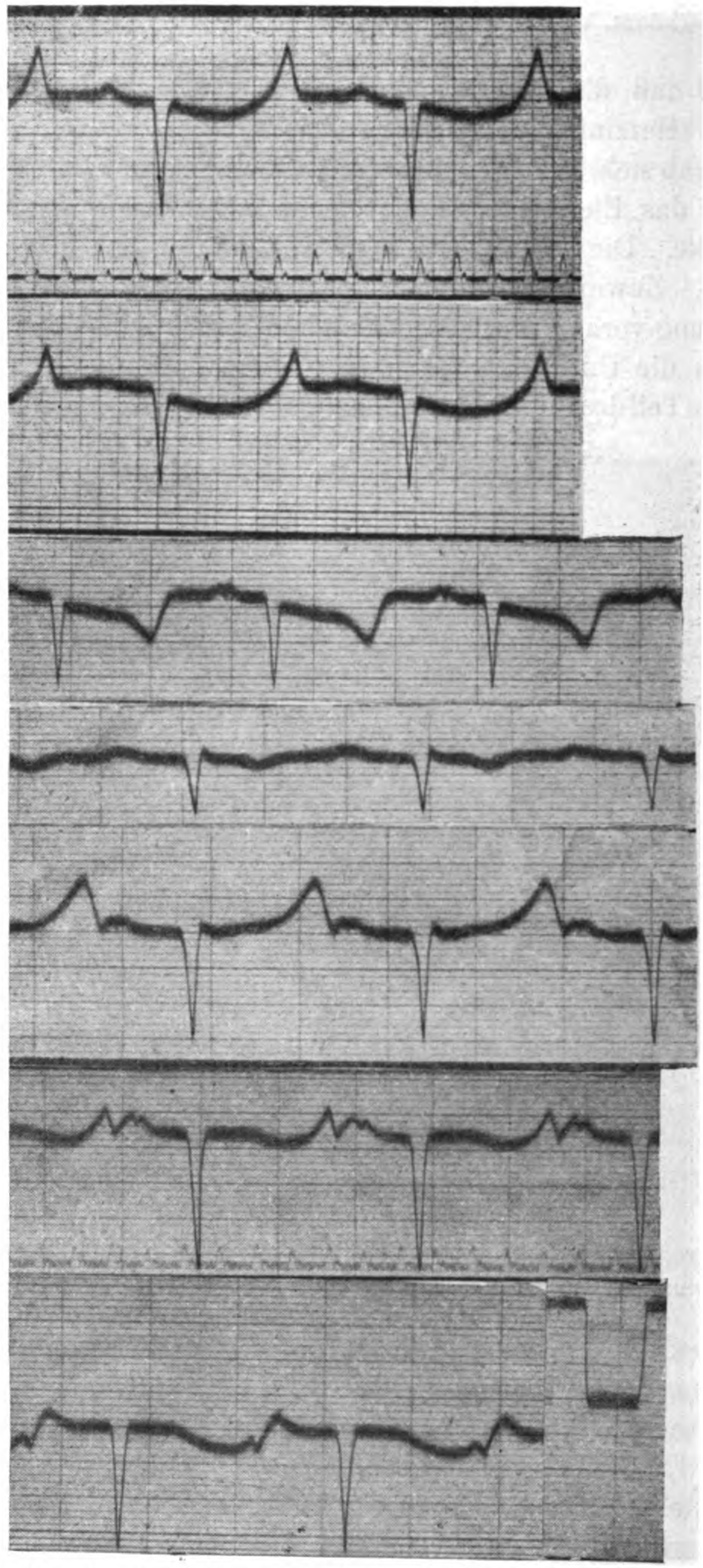


Fig. 15. Strophanthinwirkung 1 : 500 000 auf das ausgeschnittene Froschherz. *a* Normal; *b* kurz nach Strophanthin, 1 : 2 Millionen; *c* Endstadium.

Deutung geklärt. Er kommt zustande durch die verschieden lange Dauer der Erregung an verschiedenen Herzteilen im Gefolge des Erregungsablaufes, meist zwischen Basis und Spitze, aber auch an jedem kleineren Herzteil, wie Garten und Sulze durch Ableitung mit Differentialelektroden nachwiesen. Die Umkehr der *T*-Zacke ist mehrfach studiert; hier interessiert sie besonders als regelmäßige Folge der Digitaliswirkung, also eines ebenfalls tonisierenden Eingriffs. In Fig. 15 ist in diesem Zusammenhang die Wirkung von Strophanthin $^1/_{500000}$ bei genau derselben Versuchsanordnung wie bei dem V-D-



a *b* *c* *d* *e* *f* *g* *h*

Fig. 16. Einfluß der Erstickung auf die Folgen der V-D am Elektrogramm. *a* Normal; *b* kurz nach V-D; *c* Umschlag der *T*-Zacke vollendet; *d* Erstickung 10 Minuten später (*T*-Zacke fort); *e* Lüftung, sofort normales Elektrogramm; *f*, *g* spätere Stadien mit wieder zunehmender Erstickung, *T*-Zacke wird wieder negativ; *h* Eichung 0,0001 Volt.

Elektrogramm wiedergegeben. Wiederum also stößt man auf Analogie zwischen V-D und Digitaliswirkung [1]).

Auch hier ist eine Gegenprobe anzustellen. Der Effekt der V-D verschwindet, wenn man die Lüftung unterbricht und das Herz möglichst noch durch Überschichtung des Flüssigkeitsspiegels in der Kanüle mit Paraffinöl erstickt, und kehrt sogleich wieder, wenn man die Erstickung durch Lüftung authebt (vgl. Fig. 16). (Auch der Digitalistonus entwickelt sich unter starker O_2-Zehrung und kann durch Erstickung oder, was dasselbe ist, durch Zyan zum Schwinden gebracht werden.) Der Ventrikel war im Stadium *c* der Fig. 16 tonisch, aber noch rhythmisch, in *d* atonisch und erstickt, *e* atonisch und normal, *f* und *g* wieder tonisch. Das Elektrogramm wird also der genaue Ausdruck auch des Tonisierungszustandes der Ventrikel.

Auch hier erscheint uns ein Hinweis auf klinische Feststellungen nicht uninteressant. Aus der Mitteilung von Steriopulo (5) unter Nicolai ersieht man, daß gerade die dekompensierten, mit Stauungen verbundenen Fälle von Mitralstenose und Insuffizienz ein Fehlen oder geradezu Negativität der *T*-Zacke aufweisen. Daß hier mechanisch Gelegenheit zur Überfüllung der Vorhöfe gegeben ist, wurde schon oben angedeutet.

C. Aufklärungsversuche über die Wirkungsart der V-D.

(Wirkung geänderten osmotischen Druckes und der Resorption von Methylviolett.)

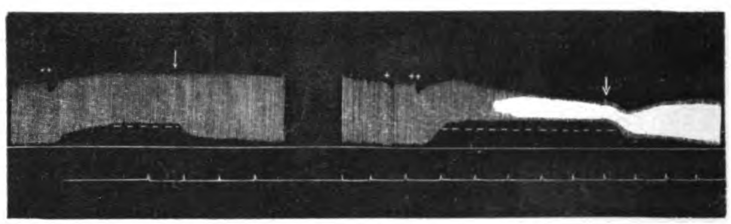
Nachdem gezeigt wurde, daß die V-D sichtbare und latente Digitaliseffekte am Ventrikel äußert, war mein Bestreben über die

1) Da die Digitalissubstanzen ebenso wie die V-D ihr gemeinsames Moment in ihrer Wirkung auf den Ventrikeltonus haben, wird man auf die Vermutung hingelenkt, daß auch die *T*-Zacke und ihre Veränderung etwas mit der tonischen Erregung des Muskels und ihrer Beeinflussung zu tun haben könnte. Klinische Beobachtungen würden sich mit dieser Annahme vereinigen lassen. So fand Einthoven (3) nach Körperarbeit bei herzgesunden Menschen eine beträchtliche Vergrößerung der *T*-Zacke und er setzt diese ausdrücklich in Gegensatz zu jener Verkleinerung, welche die *T*-Zacke im Tierversuch durch alle jene Eingriffe erfährt, welche die Herztätigkeit zu schwächen geeignet sind (Blutentziehung, Chloroformnarkose). Im gleichen Sinne deutet er die niedrige oder negative *T*-Zacke bei Kranken mit Myokarditis und Herzinsuffizienz, obwohl hier möglicherweise ein Teil der Fälle in den Erklärungsbereich unseres Phänomens fällt. Auch Müller und Nicolai (4) sahen nach Muskelarbeit bei Personen mit kräftigem Herzen eine oft sehr erhebliche Vergrößerung der *T*-Zacke. Der Umstand, daß die tonische Erregung bei Digitalis ebenso wie bei V-D dem Augenschein nach zunächst und vorzüglich die Spitze des Herzens betrifft, macht es wahrscheinlich, daß dies der äußere Ausdruck für die Veränderungen ist, die wir an der *T*-Zacke im Elektrogramm beobachten (Verkleinerung und Umkehr).

Art des Effektes Aufklärung zu schaffen. Hier war mir zwar eine direkte Anlehnung an Bekanntes aus der Pharmakologie der Digitaliswirkung nicht möglich — wir besitzen zwar durch die Untersuchungen von W. Straub, v. Weizsäcker u. a. sichere theoretische Vorstellungen über den Mechanismus der Entstehung der Digitaliswirkung, über die Chemie der Wirkung selbst aber nur Hypothesen — immerhin aber schien es mir wenigstens im Weg zu sein, im Zustand der latenten Tonisierung den Zustand der Ventrikelmuskelzellen an anderen chemischen und physikalisch-chemischen Eingriffen zu studieren. Resultate solcher Untersuchungen haben hier eine zuverlässigere Beweiskraft, weil die V-D eine physiologische Zustandsänderung setzt.

Ich habe zunächst untersucht, wie sich der Ventrikel im Zustande latenter Tonisierung gegen osmotische Störungen seiner Umgebung verhält.

Steigerung des osmotischen Druckes der Speiseflüssigkeit auf das Doppelte (Doppelringer) bewirkte am normalen ausgeschnittenen Herzen eine geringe Tonussteigerung, die bei Ersatz gegen Normalringer wieder verschwindet. Nach V-D im Stadium der latenten Tonisierung ist die gleiche Doppelringerlösung von größerem Effekt (vgl. Fig. 17).



a *b*

Fig. 17. Wirkung von Doppelringer (++) mit (*b*) und ohne (*a*) V-D (+). Beide Versuche am selben Herzen. ↓ Ringerwaschung.

Nun könnte man denken, daß die gesteigerte Wirksamkeit nach V-D nicht reine Folge der Hypertonie wäre, daß vielmehr eine gesteigerte Empfindlichkeit des Herzens gegenüber dem ja ohnehin tonisierenden Ca-Ion vorläge; die Annahme ist auszuschließen, weil eine einfache Ringerlösung mit 9% Rohrzucker — also ebenfalls der doppelte osmotische Druck — dieselben Resultate gibt, wie der alleinige Doppelringer (vgl. Fig. 18).

Zudem konnte ich in Versuchen mit reiner Volummessung feststellen, daß eine spezifische Überempfindlichkeit im V-D-Zustand gegen das tonisierende Ca-Ion nicht besteht, daß vielmehr das Phäno-

men auch in völliger Ca-freier gewöhnlicher 0,6%iger NaCl-Lösung vor sich geht, wie untenstehende Tabelle zeigt.

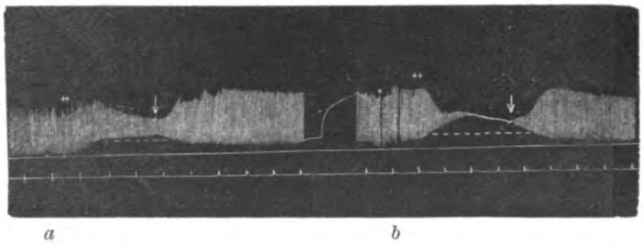


Fig. 18. Wirkung von 9%igem Rohrzuckerringer mit (*b*) und ohne (*a*) V-D (+). Beide Versuche am selben Herzen. ↓ Ringerwaschung.

Tabelle 2.
Tonisierende Wirkung bei 0,6% NaCl als Speiseflüssigkeit.

Blutdruck 6 cm.

Diastolischer Druck	7,5 cm	—	—	—	—
Schlagzahl	31	—	—	—	—
Minutenvolumina .	2,3	2,7	2,6	2,6	—
		V-D			V-D (wiederholt)
Diastolischer Druck	7,5 cm	—	—	8,5	8,5
Schlagzahl	30	30	30	30	—
Minutenvolumina .	0,9	2 Tropfen	4 Tropfen	1,1	0,6

Daraus kann man wohl den Schluß ziehen, daß die Ventrikelmuskelzelle des Herzens mit V-D auf Steigerung des osmotischen Druckes in ihrer Umgebung leichter reagiert, als die des normalen. Da die gesetzmäßige Reaktion auf Hypertonie die Schrumpfung unter Wasserabgabe ist, ist es eine wahrscheinliche Hypothese, daß die V-D überhaupt die osmotischen Eigenschaften der Herzmuskelzelle so verschiebt, daß die isotonische Lösung zur hypertonischen wird. Dies konnte auf zweierlei Weise geschehen, entweder so, daß die Ionenkonzentration im Innern der Zelle abnimmt, oder so, daß das Organ der Osmose selbst, die Zellmembran, durch die V-D verändert wird. Persönlich halte ich das letzte für wahrscheinlicher.

Nachdem schon die bisherigen Versuche auf die Grenzschicht zwischen kontraktiler Substanz und Blut — also wohl die Zellmembran — als den Ort des Angriffs der Wirkung hindeuteten, versuchte ich nunmehr einen Färbungsvorgang messend zu vergleichen. Ich wählte als Farbstoff das Methylviolett, da es nach Fühner (7) eine spezifische Affinität zum Herzen hat. Interessanterweise ist diese Spezifität als Farbstoff begleitet von einer Spezifität als Gift, denn Methylviolett

macht ebenso wie die Digitalisvergiftung Tonusstillstand. Und doch handelt es sich dabei um den physikalischen Prozeß des Färbungsvorgangs; denn durch Waschen mit Alkohol kann man den Farbstoff aus den gefärbten Herzen wieder auswaschen.

Daß übrigens auch bei der Digitalis ein solcher Adsorptionsvorgang statthat, konnte ich durch folgenden Versuch sehr wahrscheinlich machen. Färbt man ein Herz in einer 0,0025 %igen Lösung von Methylviolett 3 Minuten lang vor und wechselt dann die Farblösung gegen eine Strophanthinlösung aus, dann bleiben Lösungen von Konzentrationen bis zu $^1/_1$ Million unwirksam oder zeigen nur eine ganz schwache Wirkung. Und kehrt man den Versuch um, d. h. läßt man ein Herz eine unterschwellige Lösung Strophanthin etwa 1 : 5 Millionen 10—15 Minuten resorbieren und wechselt diese dann gegen obige Farblösung aus, so resorbiert sie aus dieser bis zu 17 % weniger als ein normales Herz von ähnlichem Gewicht.

Ich ermittelte zunächst, daß 1 ccm 0,00 25 %iger Lösung von Methylviolett in der Straubschen Kanüle vom Herzen in 28 Minuten gebunden werden, die Speiseflüssigkeit ist nach dieser Zeit farblos, das Herz tiefblau und von etwas erhöhtem Tonus. Das Herz mit V-D entfärbt unter gleichen Umständen die gleiche Lösung in 16 Minuten. Auf ungefähr dieselben Werte kam man mit der 0,005 %igen Lösung, nämlich beim normalen Herzen im Mittel 26 Minuten, beim V-D-Herzen in 15 Minuten.

Diese Entfärbungsversuche sind zwar eindringlich beweisend bei der Beobachtung zweier gleichzeitig arbeitender Vergleichspräparate, da aber der Endpunkt des Versuches unscharf ist, änderte ich den Versuch so ab, daß ich die Farbstoffmengen verglich, welche zwei verschiedene behandelte Herzen in einer gegebenen Zeit aus einer Farblösung gleicher Konzentration adsorbierten. Die Versuchspaare der Herzen stammten von gleichschweren Eskulenten, die Ventrikel wurden nach dem Versuch gewogen, erwies sich das V-D-Herz wesentlich schwerer, wurde der ganze Versuch verworfen. Sie wurden 3, 5 und 9 Minuten gegen eine bestimmte Konzentration in Tätigkeit erhalten, nach dieser Zeit wurde die Lösung abpipettiert und ihr Farbstoffgehalt im Autenriethschen Kolorimeter gemessen.

A. Es ergab sich für die 0,0025 %ige Lösung:

bei Minuten Einwirkungsdauer	hat V-D-Herz resorbiert	hat Normalherz resorbiert	Differenz zugunsten des V-D-Herzens
9 Minuten	89 %	87 %	2 %
5 »	a) 88 »	83 »	5 »
	b) 88 »	83 »	5 »
	c) 77 »	70 »	7 »

B. Für 0,005 %ige Lösung:

bei Minuten Einwirkungsdauer	hat V-D-Herz resorbiert	hat Normalherz resorbiert	Differenz zugunsten des V-D-Herzens
5 Minuten	a) 91 %	80 %	11 %
	b) 80 »	73 »	7 »

C. Für 0,0033 %ige Lösung:

bei Minuten Einwirkungsdauer	hat V-D-Herz resorbiert	hat Normalherz resorbiert	Differenz zugunsten des V-D-Herzens
5 Minuten	90 %	81 %	9 %

Es ergibt sich also eine meßbare Überlegenheit des V-D-Herzens in der Speicherungsfähigkeit für Methylviolett. Am größten scheint sie bei kürzerer Einwirkungsdauer zu sein. Über den Weg, den der Reiz der V-D zum Ventrikel nimmt, kann ich Bestimmtes nicht angeben. Daß nervöse Reize den Tonus des Ventrikels positiv beeinflussen, ist mir aus der physiologischen Literatur nicht bekannt geworden. Eigene Versuche mit Atropin und Adrenalin am Herzen im künstlichen Kreislauf, die oben schon mitgeteilt wurden, hatten das sichere Resultat, daß durch diese beiden Gifte der Effekt der V-D nicht geändert wird. Da das Atropin den Effekt einer hemmenden Vaguswirkung aufhebt, mußte der V-D-Effekt an atropinisierten Herzen gesteigert sein, wenn diese vaguslähmend wirkt, und gemindert, wenn sie vagusreizend wirkt (etwa durch mechanische Reizung der Scheidewandnerven im Vorhof). Da das Adrenalin die Enden eines sympathischen Herzförderers reizen würde, mußte bei seiner Gegenwart der V-D-Effekt vermehrt sein. Weder das eine noch das andere ist der Fall. Es wird also vermutlich der geänderte Tonuszustand dem Ventrikel durch die muskulären Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel übermittelt.

Zusammenfassung.

1. Die Vorhofdehnung übt beim Froschherzen einen digitalisartigen Einfluß auf die Muskulatur des Ventrikels aus. Dieser Einfluß zeigt sich in einer Zunahme des Tonus, der beim leerschlagenden Herzen maximal wird, so daß er einem hydrostatischen Druck von über 20 cm Wasser stand hält: das Herz stirbt in diesem Zustande ab. Unter Verhältnissen, die in bezug auf hydrostatischen Druck und Ernährung den normalen angenähert sind, verschwinden die sichtbaren Folgen des Eingriffs nach einiger Zeit von selbst.

2. Die V-D hinterläßt die Muskulatur des Ventrikels in einem Zustand latenter Tonisierung.

3. In diesem Zustand latenter Tonisierung ist das Herz für Digitalis sensibilisiert.

4. Die gleiche Sensibilisierung ist auch für andere tonisierende Substanzen festzustellen: Digitoxin, $BaCl_2$, $CaCl_2$, Methylviolett.

5. Diese Tatsache scheint die Überempfindlichkeit des kranken, speziell des klappenkranken Herzens für Digitalis zu erklären.

6. Die Wirkung der V-D auf das Elektrogramm gleicht der der Digitalissubstanzen: Verkleinerung und endliche Umkehr der *T*-Zacke.

7. Diese Wirkung kann ebenso wie bei Digitalis durch Erstickung unterdrückt, durch Lüftung wieder hervorgebracht werden.

8. Im Stadium der latenten Tonisierung nach V-D reagiert die Muskelzelle des Ventrikels gegen Steigerung des osmotischen Druckes in ihrer Umgebung leichter als im Normalzustande.

9. Es ist darum wahrscheinlich, daß die Tonuszunahme nach V-D auf eine Verschiebung des Verhältnisses von Muskelzelle und Außenflüssigkeit zurückzuführen ist, so daß die vorher isotonische Ringerlösung zur hypertonischen wird, vielleicht durch eine Veränderung der Zellmembran.

10. Im Stadium der latenten Tonisierung nach V-D hat die Muskelzelle des Ventrikels die Fähigkeit, in einer gegeben Zeit eine größere Menge Methylviolett zu speichern, als im Normalzustande.

11. Adrenalin ebenso wie Atropin sind auf das Zustandekommen der Tonisierung des Ventrikels nach V-D ohne Einfluß. Es ist darum wahrscheinlich, daß der geänderte Tonuszustand dem Ventrikel durch die muskulären Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel übermittelt sind.

Literatur.

1. Pietrkowski, Über Ätiologie und Schluckmechanismus bei idiopathischer Speiseröhrenerweiterung. Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. X, 1904. — 2. S. Garten und W. Sulze, Ein Beitrag zur Deutung der *T*-Zacke des Elektrokardiogramms. Zeitschrift f. Biologie Bd. 66, S. 433, 1916. — 3. Einthoven, Deutung des Elektrokardiogramms. Pflügers Archiv Bd. 149. — 4. Müller und Nicolai, Zentralblatt f. Physiologie Bd. 22, S. 58, 1908. — 5. Steriopulo, Elektrokardiogramm bei Herzfehlern. Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 7, S. 467. — 6. W. Straub, Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung. Biochem. Zeitschrift Bd. 28, S. 392, 1910. — 7. Fühner, Archiv f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 59, S. 163.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik.

Von

Paul Trendelenburg.

(Mit 33 Figuren.)

Inhaltsangabe.

1. Versuchsplan und Methode.

Die von der Längs- und Ringmuskulatur des Dünndarmrohres ausgeführten Bewegungen scheiden sich in drei Gruppen. Als niederste Bewegungsform treten die sogenannten Pendelbewegungen auf, deren Frequenz von der Größe der Säugetiere abhängig ist und zwischen etwa 60 bis etwa 10 Wellen in der Minute liegt. Bei vielen Säugetieren setzen sich diese Pendelbewegungen auf Wellen zweiter Ordnung auf, die viel träger verlaufen und deshalb Tonusschwankungen genannt wurden. Während diese zwei Grundbewegungen den Inhalt des Darmes nur wenig verdrängen, übt die dritte Form,

die **peristaltische Welle**, eine Funktion aus, sie treibt den Inhalt auf weite Strecken durch den Darm hindurch.

Die experimentelle Forschung der letzten Jahre hat sich, angeregt durch die von **Cohnheim** und **Magnus** eingeführte Methode der Untersuchung am ausgeschnittenen Darm, vorwiegend mit den ersten beiden Bewegungsformen beschäftigt, die eigentliche motorische Funktion, die Peristaltik aber vernachlässigt. Man begnügte sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, damit, die an den Pendel- und Tonusbewegungen erhobenen Befunde ohne experimentelle Nachprüfung auf die echten peristaltischen Bewegungen zu übertragen. Der Plan dieser Arbeit war es, die das Zustandekommen der peristaltischen Wellen beherrschenden Gesetze und den Einfluß von Giften auf die peristaltischen Wellen zu untersuchen.

Es ist seit langem bekannt (aber selten scharf betont), daß die niederen Bewegungsformen bei den verschiedenen Säugetierarten ganz verschieden stark ausgeprägt sind. Während der Kaninchendarm unter geeigneten Versuchsbedingungen überaus regelmäßige und sehr ausgiebige Pendelbewegungen beider Muskellagen ohne nennenswerte Tonusschwankungen zeigt, treten beim Katzendarm und häufig auch beim Hundedarm die langgezogenen Tonusschwankungen ganz in den Vordergrund. Der Meerschweinchendünndarm läßt dagegen keine spontanen Tonusschwankungen erkennen, und die Pendelbewegungen sind von viel geringerer Größe als bei den anderen Säugetieren.

Ob gleiche Verschiedenheiten bei dem dritten Bewegungstypus, der peristaltischen Welle, vorhanden sind, läßt sich nach den spärlichen Angaben der Literatur nicht entscheiden. Deshalb habe ich zu meinen Versuchen verschiedene Säugetierarten herangezogen.

Besonders im Interesse unserer pharmakologischen Anschauungen schien es mir wünschenswert, die Peristaltikversuche auf verschiedene Säugetierklassen auszudehnen. Die bisherigen Experimente, die fast ausschließlich an Hunden, Katzen und Kaninchen vorgenommen wurden, ergaben (obgleich dieser Punkt in den meisten Fällen kaum berührt wurde) häufig voneinander abweichende Ergebnisse, die zudem keine recht brauchbaren Analogien für die aus klinischer Beobachtung bekannten Verhältnisse am Menschen lieferten, so daß ich zu der Überzeugung kam: es gibt keine einheitliche Pharmakologie der Säugetierdarmbewegungen, wie es eine gemeinsame Herz- oder Muskelpharmakologie gibt, sondern trotz gleicher morphologischer Verhältnisse und gleicher Innervation verhält sich der Darm der verschiedenen Säugetierklassen gegen viele Gifte unterschiedlich. Der zweite Teil dieser Arbeit wird zeigen, daß diese Vermutung sich bestätigte.

Methode.

Alle Versuche wurden an dem aus dem Körper herausgenommenen Dünndarm vorgenommen. Daß die Durchtrennung der zum Darm führenden Nervenverbindungen die Bewegungen des Darmes nicht aufhebt, ergibt sich schon aus den bekannten Versuchen von Goltz und Ewald[1]), die an Hunden einige Zeit nach völliger Zerstörung des Rückenmarkes normale Kotentleerungen beobachteten, und von Friedenthal[2]), der einem Hund beide Vagi und die Splanchnici durchschnitt und ebenfalls keine Abweichung in der Verdauung bemerkte. Wie Cannon[3]) sich in Röntgenversuchen an der Katze überzeugte, bleiben die peristaltischen Wellen nach Vago- und Splanchnikotomie erhalten, und Langley und Magnus[4]) konnten den von Bayliss und Starling (siehe weiter unten) beschriebenen peristaltischen Reflex auch nach Durchschneidung der zum Darme führenden Nerven auslösen; ja Magnus[5]) beobachtete ihn am ausgeschnittenen Katzendarm.

Es galt nun, eine Methode auszuarbeiten, mit der sich die peristaltische Welle am ausgeschnittenen Darm sicher auslösen läßt, und zwar mußte der auslösende Reiz willkürlich abstufbar sein.

Diese Forderung ist bisher nicht erfüllt worden, so daß eine genauere Analyse der zur Peristaltik führenden Vorgänge nicht möglich war. Die im Organismus die Peristaltik auslösende Ursache ist die Füllung des Darmes, die Dehnung seiner Wand. Auch zur experimentellen Peristaltikerzeugung ist die Darmfüllung durch Einspritzen von Flüssigkeit oder Einführen fester, dehnender Gegenstände in das Lumen nicht selten verwendet worden, aber die Methoden wurden nie systematisch so ausgearbeitet, daß der dehnende Reiz dosierbar war und bei vergleichenden Versuchen in gleicher Stärke wiederholt angewendet werden konnte.

---

1) F. Goltz und J. R. Ewald, Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 63, 1896, S. 362.

2) H. Friedenthal, Beiträge zur physiologischen Chirurgie der vom Sympathikus innervierten Organe. Archiv für Physiologie 1905, S. 127.

3) W. B. Cannon, The motor activities of the stomach and small intestine after splanchnic and vagus section. American Journal of Physiology Bd. 17, 1906—07, S. 429.

4) J. N. Langley und R. Magnus, Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the nerves. Journal of Physiology Bd. 33, 1905—06, S. 34.

5) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren I. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 123.

Als Versuchsobjekt wurde der ausgeschnittene Meerschweinchendünndarm gewählt, da sich die Peristaltik an ihm viel regelmäßiger als an anderen Säugetierdünndärmen auslösen läßt. Alle Angaben beziehen sich, soweit nicht ausdrücklich erwähnt wird, auf den Meerschweinchendünndarm. Er behält in Tyrodescher Lösung stundenlang die Fähigkeit zu peristaltischer Tätigkeit; um jedoch möglichst ungeschädigte Präparate verwenden zu können, wurde das Tier zunächst mit Äthylurethan (2—2½ ccm einer 25 %igen Lösung subkutan) narkotisiert, und es wurden ihm dann sukzessive Darmstücken entnommen. Auf diese Weise liefert ein Tier im Laufe eines Tages bis zu 15 frische Einzelpräparate.

Die bei Körperwärme gehaltene Tyrodelösung[1]) wurde mit Luft durchspült — Zuleitung reinen Sauerstoffs ist überflüssig.

Die Versuchsanordnung (Fig. 1) bezweckte, ein Dünndarmstück einer zunehmenden hydrostatischen Wanddehnung von meßbarer Größe

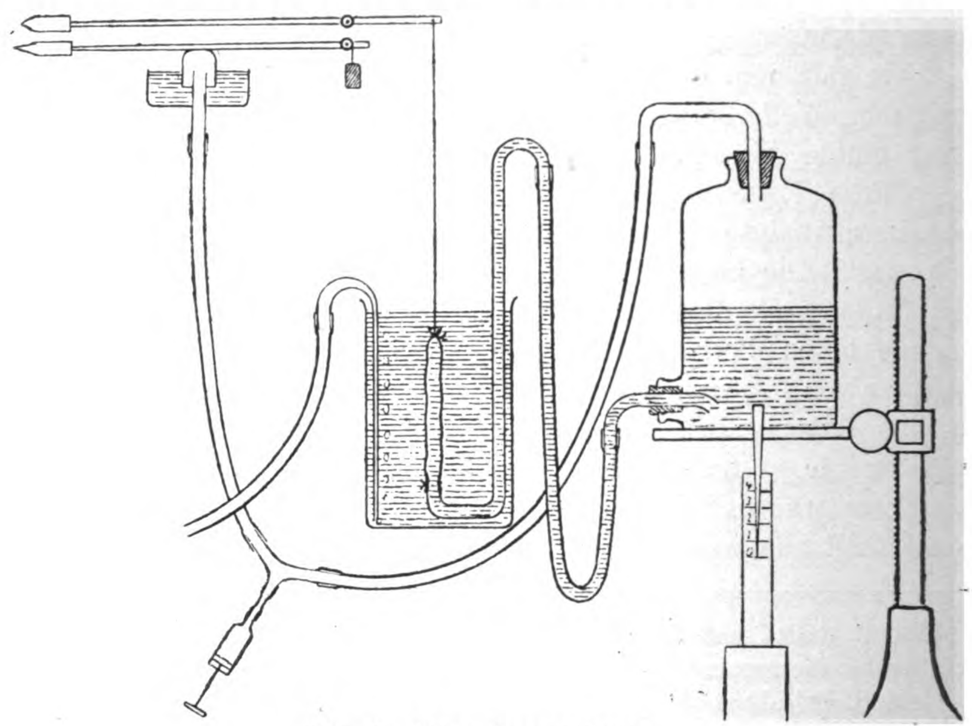


Fig. 1. Versuchsanordnung.

auszusetzen und gleichzeitig die Schwankungen seines Volumens und seiner Länge aufzuschreiben. Die Dehnung wurde durch Einfließen

1) Die Tyrodelösung wurde nach der bei O. Hirz, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 74, 1913, S. 318, gegebenen Vorschrift zubereitet. Es wurde jedoch kein Traubenzucker zugesetzt. Ihre H-Ionenkonzentration betrug bei 18° 3.10^{-8} (kolorimetrisch bestimmt).

von Tyrodelösung unter ansteigendem Druck ausgeführt. Das am einen Ende durch eine Fadenligatur geschlossene, 7—10 cm lange Darmstück wurde mit dem offenen Ende über ein Glasrohr gebunden, das durch einen Schlauch mit einer weiten Flasche verbunden war. Die Flasche konnte durch eine Zahnstange gesenkt und gehoben werden, sie war wie der Gummischlauch und das Glasrohr mit Tyrodelösung gefüllt. Brachte man den Spiegel der Flüssigkeit in der Flasche in eine Ebene mit dem Flüssigkeitsspiegel des Gefäßes, in dem das Darmstück hing, so betrug der Darminnendruck Null, der Darm war leer. Durch Heben der Flasche stieg der Innendruck, der Darm füllte sich und das Maß der Füllung wurde auf folgende Weise aufgezeichnet. Der enge Hals der Flasche wurde durch Lufttransmission mit einem Volumschreiber verbunden. Dieser bestand aus einer dünnwandigen Glasglocke von etwa 2—3 ccm Inhalt, die an einem Schreibhebel befestigt war und auf Wasser schwamm; von unten mündete die genannte Lufttransmission in die Schwimmglocke, so daß sie bei Einströmen der Flüssigkeit in den Darm sich senkte, bei der Vertreibung sich hob. Natürlich wurde das Eigengewicht des Volumschreibers durch Gegengewicht genau aufgehoben, so daß der Schreiber die Flüssigkeit in der Flasche nur ganz wenig belastete. Seitenständig mündete in die Lufttransmission eine luftgefüllte Rekordspritze, mit der die 0-Linie des Volumschreibers eingestellt wurde[1]).

Vor Beginn des eigentlichen Versuches muß das Darmvolumen Null = die Wandspannung Null erneut aufgesucht werden, da die geringe Last des Volumschreibers etwas Flüssigkeit in den Darm preßt. Man findet diesen Nullpunkt sehr leicht, wenn man die tiefgestellte Druckflasche langsam hebt. Sobald der Nullpunkt überschritten wird, entfaltet sich der Darm und der Volumschreibhebel sinkt ab.

Vom Nullpunkt beginnend, wurde bei jedem Versuch der Druck durch Heben der Flasche mit langsamer, aber gleichmäßiger Geschwindigkeit, meist 1 mm in 2 oder 4 Sekunden, gesteigert, so daß die einströmende Flüssigkeit den Darm allmählich füllte.

Da der Durchmesser der Druckflasche groß gewählt wurde, ist der Fehler in der Angabe der absoluten Druckhöhen, der dadurch zustande kommt, daß der Flüssigkeitsspiegel durch Einströmen von Flüssigkeit in den Darm etwas absinkt, so klein, daß er vernach-

1) Fast die gleiche Versuchsanordnung hat, wie ich bei der Literaturdurchsicht finde, T. Gayda (Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes von Säugetieren. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 151, 1913, S. 407) zu Experimenten am Igeldarm verwendet.

lässigt werden kann. Auch der zweite Fehler, der durch das Leichterwerden des Volumschreibers beim Einsinken in das Wasser verursacht wird, ist bedeutungslos, da er in allen Versuchen am gleichen Präparat gleich bleibt; wenn zwei Parallelversuche angestellt wurden, achtete ich darauf, daß die beiden Volumschreiber gleiche Größe und gleich geringes Übergewicht hatten.

2. Physiologische Versuche über die Dehnungsperistaltik des Meerschweinchendünndarmes.

Die gesamten bei zunehmender Innenfüllung am Dünndarm des Meerschweinchens auftretenden Erscheinungen lassen sich in zwei Phasen abteilen: die erste Phase ist durch langsam sich ausbildende Änderungen des Tonus der beiden Muskelschichten charakterisiert, in die zweite Phase fällt die Darmentleerung durch peristaltische Wellen.

A. Erste Phase, vorbereitende Tonusänderungen an der Längs- und Ringmuskelschicht.

Am ungefüllten Meerschweinchendünndarm hat der Längsmuskel einen konstanten Tonus, der nicht, wie der Tonus der Längsmuskulatur des Katzen- odes Hundedarmes, spontane Schwankungen zeigt[1]). Vielmehr setzen sich die Pendelbewegungen in der Kurvenschreibung auf einer wagerecht verlaufenden Tonuslinie auf. Sobald nun der Darm bei linear ansteigendem Füllungsdruck gedehnt zu werden beginnt, tritt als erste sichtbare Reaktion eine Verkürzung der Längsmuskelschicht ein (Fig. 2, 11 u. a.). Diese Verkürzung verläuft meist im Beginn der Dehnung relativ rasch, später langsamer, und häufig wird schließlich ein Endzustand erreicht, in dem der Tonus trotz fortdauerndem Dehnungszuwachs eine wagerecht verlaufende Linie schreibt. Die Pendelbewegungen setzen sich während dieser allmählichen Längsmuskelkontraktion meist in unveränderter Form und

1) Dies ist auch auf den von Guggenheim veröffentlichten Kurven (Einfluß proteinogener Amine auf den Tonus des Meerschweinchendünndarmes) zu sehen (M. Guggenheim, Zur Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Therap. Monatshefte Bd. 26, 1912, und M. Guggenheim und W. Löffler, Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. Biochemische Zeitschrift Bd. 72, 1915, S. 303).

In zwei oder drei Fällen unter mehreren hundert Einzelversuchen sah ich dagegen spontane Tonusschwankungen der Ringmuskeln, die sich zu ringförmigen Schnürfurchen steigerten und nach beiden Seiten etwas wanderten. Niemals tritt dagegen am ungefüllten Darm eine echte peristaltische Welle auf.

Frequenz (etwa eine Pendelbewegung in $1^1/_2$ Sekunden) auf die steigende Tonuslinie auf, manchmal werden sie etwas kräftiger.

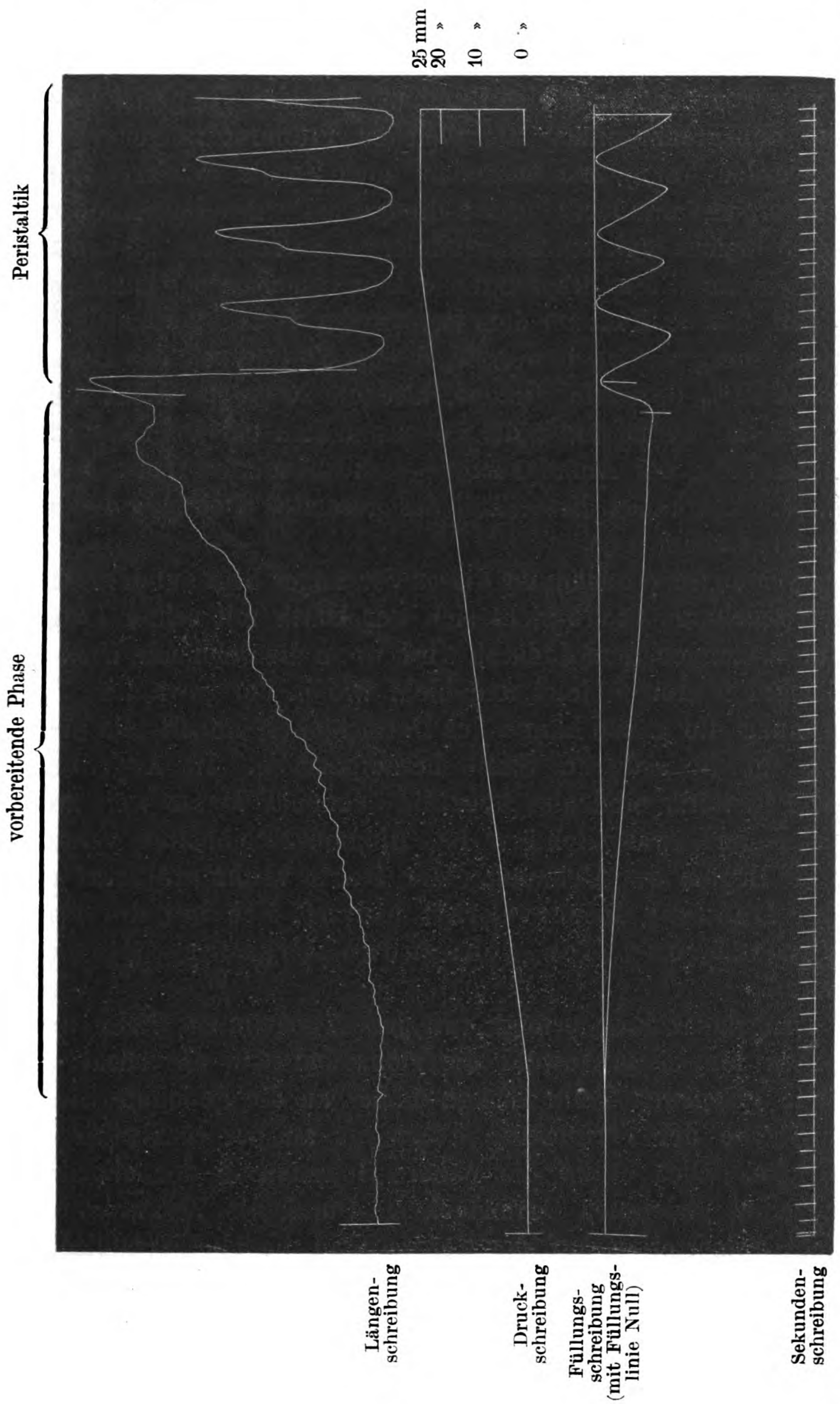


Fig. 2. Verhalten der Längsmuskeln (oberste Kurvenlinie) und des Volumens (dritte Kurvenlinie) bei linear ansteigendem Füllungsdruck (zweite Kurvenlinie). Druckanstieggeschwindigkeit: 1 mm Druck = 2 Sekunden. Anmerkung: In allen Kurven ist die Drucklinie nach elektrisch markierten Punkten nachträglich eingezeichnet worden.

Diese Längsmuskeltonuszunahme ist ein aktiver Vorgang und nicht etwa die Folge einer passiven Deformation des Darmzylinders durch die Vergrößerung seines Radius. Denn nicht selten verläuft die Darmfüllung ohne Verkürzung, so bei ermüdeten Präparaten (die vorbereitende Längsmuskelverkürzung ermüdet viel leichter, als die vorbereitende Tonusänderung des Ringmuskels oder die peristaltische Welle, die unbegrenzt häufig am gleichen Präparat immer wieder ausgelöst werden kann) und besonders nach Zusatz gewisser Gifte: dann kann trotz unverändert glatter Füllung des Darmes jede Änderung der Länge ausbleiben (vgl. den pharmakologischen Teil, Fig. 23 und 26).

Vergleicht man das ursprüngliche Längenmaß des Dünndarmes mit dem Maß, das er kurz vor dem Beginn der ersten peristaltischen Welle zeigt, so ergibt sich in der Regel eine Verkürzung des Darmes bis auf etwa 80 % der Anfangslänge, also um 20 %, gar nicht selten verkürzt sich der Darm durch die Tonuszunahme bei Dehnung aber bis auf etwa 70 % der Anfangslänge — die absoluten Werte wechseln sehr, wie überhaupt dieser Teil des gesamten Dehnungsreflexes am meisten schwankt.

Die physiologische Bedeutung dieses Vorganges liegt auf der Hand: über jeder gedehnten Stelle zieht sich der Darm mit seiner Längsmuskulatur zusammen, und dadurch wird, wenn die dehnende Ursache (Füllung) lokal begrenzt bleibt und nicht wie in der gewählten Versuchsanordnung die ganze Länge des Darmstückes betrifft, ein neues Darmstück auf die gedehnte Stelle heraufgezogen. Im Augenblick der ersten Peristaltik sind also über die dehnende Masse weit mehr Längsmuskel- und, was wichtiger ist, Ringmuskeleinheiten versammelt, als im Beginn der Dehnung. Der Darm zieht sich auf die Stelle der Dehnung Reservekraft hinauf, die bei der späteren Verdrängung der dehnenden Ursache mit verwertet wird.

Der Längsmuskelzug erfolgt von jeder gedehnten Stelle nach beiden Seiten hin, d. h. sowohl die stomachal wie die cöcal von dieser Stelle gelegenen Teile rücken näher an die gedehnte Stelle. Aber die Stärke der Verkürzung überwiegt an der cöcalwärts gerichteten Seite. Dies ergibt die nähere Betrachtung der einzelnen Abschnitte eines gedehnten Darmstückes. Durch die Verzweigungsstellen der Darmarterien auf der Serosa sind im photographischen Bild leicht identifizierbare feste Punkte gegeben, an denen wir die prozentuale Verkürzung des stomachalen, mittleren und cöcalen Teiles eines gedehnten Darmes, verglichen mit den gleichen Abschnitten am ungedehnten Darm, messen können. In 10 von 11 photographisch

festgehaltenen Versuchen ergab sich, daß sich das cöcalwärts gerichtete Darmdrittel bei der Dehnung stärker zusammenzog als das mittlere, dies verkürzte sich wieder relativ kräftiger als das stomachal gerichtete Drittel, gleich ob die die Flüssigkeit zuführende Kanüle in das stomachal oder in das cöcal gewandte Ende eingebunden worden war. Nur einmal war an einem schwach reagierenden Präparat die Verkürzung nur am stomachalen Ende (auf 93 % der Anfangslänge) ausgebildet, während sie am cöcalen Ende fehlte. Ich vermute, daß das Präparat beim Einbinden geschädigt worden war.

Tabelle 1. Beispiele für die prozentuale Längsmuskelverkürzung bei Dehnung (Anordnung wie in Fig. 1).

	stomachales Drittel	mittleres Drittel	cöcales Drittel	
Versuch Nr. 1:	100 %	92 %	88 %	der Anfangslänge (vgl. Fig. 3),
» » 2:	90 %	86 %	83 %	» »
» » 3:	96 %	82 %	75 %	» »
» » 4:	95 %	90 %	90 %	» » usw.

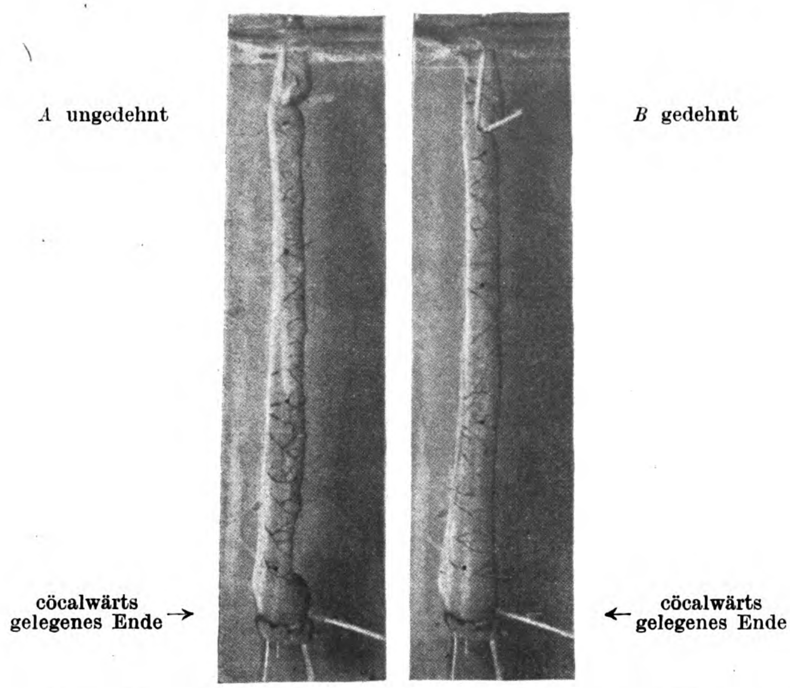


Fig. 3. Meerschweinchendünndarmstück, senkrecht in Tyrodelösung. *A* Ungedehnt; *B* durch Flüssigkeit vom Lumen aus gedehnt. Das cöcalwärts gerichtete Ende des Stückes ist in der Abbildung unten. Bei der Ausmessung der durch Punkte bezeichneten drei Abschnitte ergibt sich, daß der cöcalwärts gelegene Teil sich auf 88 %, der mittlere Teil auf 92 % verkürzte, während das stomachalwärts gelegene Ende sich nicht verkürzte. Man beachte, daß der Durchmesser des gedehnten Darmes oben, am stomachalen Ende kleiner ist, als am unteren, cöcalen Ende.

Bei jeder Dehnung eines Darmstückes durch Füllung fließt also nach beiden Seiten, doch vorwiegend in cöcalwärts gewandter Richtung, eine tonische Erregung in die Längsmuskeln.

In der entsprechenden ersten Phase der Dehnung ändern sich die sehr schwachen Pendelbewegungen der Ringmuskulatur nicht wesentlich. Sie sind bei zunehmender Füllung kaum stärker als am ungedehnten Darm, so daß sie den Inhalt kaum verdrängen und auf der Volumenkurve nur ausnahmsweise (Fig. 20) sichtbar sind. Der Tonus der gedehnten Ringmuskeln des Meerschweinchendarmes weist keine rhythmischen Schwankungen auf: die Volumenkurve verläuft nicht wellenförmig.



Fig. 4. Gedehnter Meerschweinchendünndarm senkrecht in Tyrodelösung. Das stomachalwärts gerichtete Ende des Stückes ist über das Glasrohr gebunden (unten), das cöcalwärts gerichtete Ende mit Fadenligatur geschlossen. Wieder ist, wie auf Fig. 3, der Durchmesser des Darmes am stomachalen Ende kleiner als am andern Ende.

Ob die absolute Tonushöhe der Ringmuskeln ebenso wie die der Längsmuskeln bei der Dehnung zunimmt, darüber kann weder die Betrachtung des Darmes, noch die angewandte Schreibung eine Antwort geben. Daß aber relative Tonusänderungen im Darmstück durch die Dehnung erzeugt werden, zeigt sich sofort bei genauem Zusehen. Der unter Salzlösung horizontal liegende oder senkrecht hängende Darm gewinnt nämlich bei der Füllung keine rein zylindrische Form, sondern er bildet einen Konus, dessen größerer Durchmesser stets am cöcalen Ende liegt. Die Dehnbarkeit der stomachal gelegenen Ringmuskeln ist also eine geringere als die der cöcal gelegenen (vgl. Fig. 3 und 4), gleich von welchem Ende aus gefüllt wird. Die Dehnbarkeit ist aber, wie weiter unten ausführlicher dargelegt werden soll, abhängig vom Muskeltonus und diesem umgekehrt proportional: wir dürfen demnach schließen, daß die stomachal gelegenen Ringmuskeln im gedehnten Darm einen höheren Tonus haben

als die cöcal gelegenen. Da, wie erwähnt, nur relative Tonusunterschiede in den einzelnen Darmabschnitten erkennbar sind, nicht aber die absoluten Tonusunterschiede, die sich in einem Muskelring im gedehnten Zustand gegenüber dem ungedehnten Zustand abspielen, so bleiben zunächst noch zwei Möglichkeiten offen: einmal kann der stomachal gelegene Muskelring einen von vornherein höheren Tonus besitzen als der weiter analwärts liegende Nachbarring, oder aber, der Normaltonus ist überall gleich groß, wird jedoch durch die Dehnung am stomachalen Ende sekundär vermehrt.

Das Experiment entscheidet für die zweite Möglichkeit. Es wird ein Dünndarmstück in der Mitte durchtrennt und beide Hälften werden

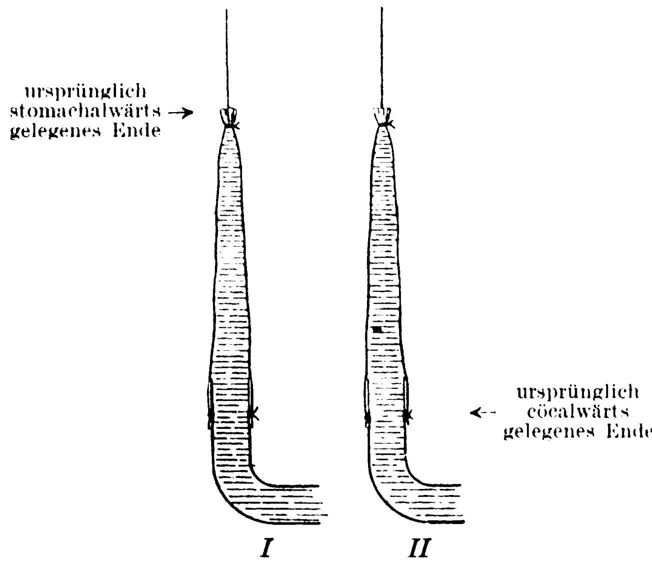


Fig. 5. Schematische Darstellung der Tonussteigerung an den stomachalwärts gelegenen Enden der beiden Hälften einer Darmschlinge, bei Dehnung. (Die Unterschiede im Durchmesser sind übertrieben dargestellt.)

über je ein Füllungsrohr eingebunden, und zwar beide Hälften mit ihrem cöcalwärts gerichteten Ende (Fig. 5). Nun werden beide Präparate gleichzeitig unter gleich schnell ansteigendem Drucke gedehnt: man wird alsdann sehen, daß das stomachalwärts gelegene Ende der ursprünglich analwärts gelegenen Darmhälfte (*II*) einen geringeren Durchmesser hat, als das ihm vor der Durchschneidung benachbarte cöcale Ende der anderen, ursprünglich stomachalwärts gelegenen Darmhälfte (*I*). (Der Versuch verläuft ebenso, wenn die Darmhälften an dem anderen Ende eingebunden werden.) Es kann also kein endogener Tonus sein, der den Unterschied des cöcalen und des stomachalen Durchmessers bedingt, sondern es muß durch die Dehnung zu einem stomachalwärts gerichteten Tonusfluß gekommen sein.

Bei der gleichmäßigen Dehnung eines Meerschweinchendünndarmstückes steigt der Tonus der Ringmuskeln vom cöcalwärts gelegenen Ende zum stomachalwärts gelegenen Ende zunehmend an. Für die lokal begrenzte Dehnung ist diese zwangsläufig gegen den Magen hin laufende tonische Erregung der Ringmuskeln schon seit langem bekannt. Lüderitz[1]) beobachtete sie am Dünndarm des im Kochsalzbad liegenden Kaninchens. Nach ihm führt ebenso wie das Aufblasen des Darmes durch einen eingeführten Gummiballon auch die Reizung der Serosa des Darmes durch Berühren mit einem Kochsalzkrystall, wie schon Nothnagel[2]) angab, oder durch den faradischen Strom zu einer pyloruswärts sich ausbreitenden Ringmuskelerregung. Die genauere Untersuchung der Erscheinung brachten Bayliss und Starling[3]). Sie fanden, daß die Reizung des Hundedünndarmes durch den Nothnagelschen Kochsalzreiz oder durch lokal begrenzte Dehnung oberhalb der erregten Stelle einen »Zustand von Erregung und vermehrter Kontraktion« und gleichzeitig unterhalb »Hemmung und Erschlaffung« verursacht. Der gleiche Dehnungsreflex ist, jedoch unsicherer, auch am Kaninchen- und Katzendünndarm zu erhalten. Sein Bogen liegt innerhalb der Darmwandung, denn er bleibt nach Herausnahme aus dem Körper erhalten (Bayliss und Starling[4]), Langley und Magnus[5]), Magnus[6])). Ebenso wie der Dünndarm reagieren auch die höheren und tieferen Teile des Magen-Darmtraktus mit Erregung oberhalb und Hemmung unterhalb einer lokal gedehnten Stelle (Ösophagus und Magen der Katze: Cannon[7]), Kolon der Katze: Bayliss und Starling[8]), Cannon).

---

1) Carl Lüderitz, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Darmperistaltik. Virchows Archiv für pathologische Anatomie Bd. 118, 1889, S. 19, und Bd. 122, 1890, S. 1.

2) H. Nothnagel, Zur chemischen Reizung der glatten Muskeln; zugleich als Beitrag zur Physiologie des Darmes. Ebenda Bd. 88, 1882, S. 1.

3) W. M. Bayliss und E. H. Starling, The movements and innervation of the small intestine. Journal of Physiology Bd. 24, 1899, S. 99.

4) W. M. Bayliss und E. H. Starling, The movements and the innervation of the small intestine. Ebenda Bd. 26, 1900—01, S. 125.

5) J. N. Langley und R. Magnus, Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. Ebenda Bd. 33, 1905—06, S. 34.

6) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. I. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 123.

7) W. B. Cannon, Peristalsis, segmentation and the myenteric reflex. American Journal of Physiology Bd. 30, 1912, S. 115.

8) W. M. Bayliss und E. H. Starling, The movements and the innervation of the large intestine. Journal of Physiology Bd. 26, 1900—01, S. 107.

Der Lüderitz-Bayliss-Starlingsche Reflex erklärt das cöcalwärts gerichtete Wandern einer lokal begrenzt dehnenden Ursache, etwa eines Wattebausches oder eines festen Kotballens. Die tonische Ringmuskelverengerung wird den festen Inhalt abwärts drängen, das Gleiten wird durch die Hemmung der Muskulatur am anderen Pol erleichtert: das Phänomen gleicht also dem Herausgleiten eines Blutegelstückes aus einer Fadenschlinge durch Schubwirkung des reflektorisch gesteigerten Muskeltonus auf der einen Seite bei reflektorisch gehemmtem Tonus auf der entgegengesetzten Seite (v. Uexküll[1]). Aber dieser Reflex ist nicht imstande, die ein Darmstück gleichmäßig dehnende Ursache zu entfernen. Durch die tonische Erregung der stomachalwärts gerichteten Ringmuskeln wird lediglich das Füllungsvolumen etwas kleiner ausfallen, als es ohne diese tonische Erregung sein würde, eine Entleerung des in das Darmstück eingedrungenen Flüssigkeitsvolumens wird dagegen nicht bewirkt.

Die physiologische Bedeutung des Abfließens von Tonus in die stomachalwärts liegenden Ringmuskeln eines gedehnten Dünndarmstückes wird weiter unten näher erörtert werden: sie beruht meines Erachtens nicht in einer Entleerung des Darmes, sondern in einer Vorbereitung für die Richtung des Entleerungsvorganges.

B. Zweite Phase, die entleerenden peristaltischen Wellen.

Bei fortgesetzter Füllung des Darmrohres unter linear verlaufendem Druckanstieg geht die vorbereitende Phase mit einem Schlage in die ausführende über. Statt der allmählich verlaufenden Tonusänderungen treten lebhafte und zwangsläufig geordnete Bewegungen sowohl der Ringmuskeln wie der Längsmuskeln auf, durch deren Spiel der Inhalt rhythmisch vom stomachalwärts gelegenen Darmende durch das cöcalwärts gerichtete Ende entleert wird. In der Regel gehorcht dieser zweite Mechanismus einem »Alles-oder-Nichts«-Gesetz, denn es erscheinen nicht zunächst nur angedeutete, unvollkommen entleerende Wellen, sondern fast stets hat schon die erste peristaltische Welle volle Wirkung und wirft die eingeflossene Flüssigkeitsmenge vollständig aus (siehe Fig. 2, 11, 12). In Ausnahmefällen kann jedoch die erste Welle nur unvollständige Entleerung bewirken und auf sie eine Reihe sich zum maximalen Effekt vertiefender Wellen folgen (Fig. 14).

---

1) J. v. Uexküll, Studien über den Tonus. III. Die Blutegel. Zeitschrift für Biologie Bd. 46, 1905, S. 372.

Der Beginn der zweiten Phase wird durch die Längsmuskulatur eingeleitet (Fig. 2, 24). Diese zeigt plötzlich eine rasch verlaufende, etwa 1 Sekunde andauernde Verkürzung und darauf eine noch schneller vor sich gehende Wiederausdehnung bis auf die ursprüngliche Muskellänge vor Beginn der Dehnung oder sogar darunter. Gelegentlich fehlt die Kontraktion (Fig. 11) (vielleicht war in diesen Fällen der Längsmuskeltonus in der ersten Phase der Dehnung schon maximal gesteigert worden), während die starke, rasch verlaufende Längsmuskelhemmung immer vorhanden ist.

Etwa $^1/_2$ Sekunde nach Beginn der Längsmuskelkontraktion oder wenig später setzt die erste Ringmuskelkontraktion ein, die immer am stomachalwärts gerichteten Ende beginnt und sich rasch bis auf das andere Ende fortsetzt, auf diese Weise den Darm ganz oder teilweise entleerend.

Während die Ringmuskelkontraktion ihrem Maximum zueilt, ist die Längsmuskulatur in das Stadium der raschen Ausdehnung übergegangen; dies Stadium dauert noch eine Zeitlang während der Wiederausdehnung der Ringmuskulatur und der dadurch ermöglichten Wiederanfüllung des Darmrohres aus dem Reservoir an, um vor Ende der Wiederausdehnung der Ringmuskulatur in erneute Kontraktion überzugehen. Es folgen sich nun gleich frequente Längs- und Ringmuskelkontraktionen und Erschlaffungen, doch sind die Bewegungen nicht synchron, sondern die Längsmuskulatur eilt der Ringmuskulatur jedesmal um etwa $^1/_4$ Wellenlänge voraus: im Augenblick halber Längsmuskelzusammenziehung und Erschlaffung ist die Ringmuskulatur maximal erschlafft und kontrahiert. Statt dieser meist beobachteten Interferenz von $^1/_4$ Wellenlänge zwischen der Tätigkeit beider Muskellagen sind gelegentlich größere Phasenunterschiede, bis zu $^1/_2$ der Wellenlängen, vorhanden. Da die Fußpunkte der Längsmuskulatur während der peristaltischen Tätigkeit häufig unter der Linie der Ausgangslänge liegen (z. B. Fig. 11), kann die Längsmuskulatur nicht passiv durch Fortfall der tonischen Erregung länger werden, sondern es muß eine aktive Hemmungserregung in sie gelangt sein. Wir können die Vorgänge in der Längsmuskulatur also als aufeinanderfolgende Erregungen vom Vagus- und Sympathikusapparat der Darmwand aus deuten.

Bei der gewählten Versuchsanordnung, die die Ringmuskeln isotonisch arbeiten läßt, verläuft die Kontraktion der Ringmuskeln rascher als ihre Erschlaffung, gelegentlich liegt zwischen dem ansteigenden und dem abfallenden Ast der Kurve ein bis zu einigen Sekunden Dauer anhaltender Spasmus der Muskeln (Plateaubildung).

Läßt man den Druck andauernd auf dem Darminneren lasten, so ermüdet die Peristaltik nach wenigen Minuten; zuerst werden die Längsmuskelausschläge kleiner und hören auf, danach folgt der Stillstand auch der Ringmuskeln. Nach Entlastung des Präparates gewinnt der Darm aber schon in wenigen Minuten wieder die Fähigkeit, peristaltisch zu arbeiten. Kurzdauernde Dehnungen, bei denen nur einige peristaltische Wellen über den Darm laufen, können dagegen stundenlang wiederholt werden; wenn 2—3 Minuten lange Pausen zwischen die einzelnen Dehnungen geschoben werden, ermüdet die Ringmuskulatur nicht, wohl aber werden mit der Zeit die Längsmuskelausschläge, auch ihre vorbereitende Tonuszunahme, immer schwächer. (Näheres hierzu s. S. 75.)

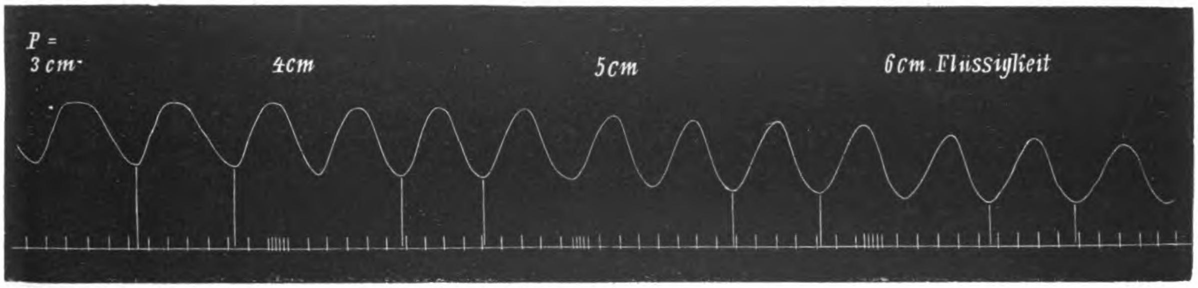


Fig. 6. Einfluß der Höhe des Innenüberdrucks (= Wandspannung) auf die Frequenz der peristaltischen Wellen der Ringmuskeln des Meerschweinchendünndarmes. (Die Peristaltik trat beim Übergang von 2 cm Flüssigkeitsdruck auf 3 cm auf, sie schwand beim Überschreiten von 6 cm Flüssigkeitsdruck.) Zeitschreibung = Sekunden.

Bei langsamer Entlastung eines frischen Präparates treten die Erscheinungen der vorbereitenden Phase rückläufig auf.

Um die beschriebenen Erscheinungen klar beobachten zu können, muß man das cöcalwärts gewandte Darmende auf das Glasrohr aufbinden; anderenfalls treibt die peristaltische Welle den Inhalt in das abgebundene Ende hinauf, das sich ballonförmig aufbläht. Die Volumkurve wird natürlich bei einem Stück, dessen stomachal gerichtetes Ende eingebunden wurde, durch die peristaltische Welle nur wenig gegen die Nullinie zu gehoben.

Die Frequenz, mit der die einzelnen peristaltischen Wellen aufeinanderfolgen, ist in erster Linie von der Länge des Darmstückes abhängig. So betrug die Dauer jeder Welle an einem ursprünglich 15 cm langen Stück 9 Sekunden; nachdem das Stück durch eine Fadenumschnürung auf $5^1/_2$ cm gekürzt worden war, sank die Dauer auf 6 Sekunden, um bei nochmaliger Kürzung auf 3 cm auf $4^1/_2$ Se-

kunden abzusinken. Die Ursache der Abhängigkeit von Wellendauer und Darmlänge liegt darin, daß in jedem Darmstück nur jeweils eine Welle abläuft; daher treten auf den Kurven auch keine Interferenzerscheinungen auf.

Von geringem Einfluß auf die Wellendauer ist dagegen die Höhe des Innendruckes = die Stärke der Wandspannung. In mehreren übereinstimmend verlaufenen Versuchen waren die ersten Wellen, die bei zunehmender Belastung auftraten, von etwas kürzerer Dauer, als spätere Wellen bei höheren Druckwerten. Dann folgte eine Periode, in der trotz weiter gesteigerter Druckhöhe die Wellendauer konstant blieb, bis sie schließlich wieder etwas größer wurde. In jedem Fall waren die Zeitunterschiede nur gering (Fig. 6).

C. Peristaltik und Tonus.

Bei wiederholter Dehnung tritt die erste peristaltische Welle in einem Darmstück bei der gleichen Druckhöhe und der gleichen Füllung auf, wenn die Geschwindigkeit des Druckanstieges nicht geändert wird (und zwischen die Dehnungen genügend lange Pausen eingeschoben werden, siehe unten).

Daß das ursächliche Moment des Entstehens der peristaltischen Welle unmittelbar in der Belastung der Darmwand zu suchen sei, erscheint von vornherein sehr unwahrscheinlich, da die Gewebe des Dünndarmes wohl zweifellos nicht kompressibel sind. Der Beweis, daß der Druck in der gewählten Versuchsanordnung nur mittelbar durch Änderung der Muskellänge, also der Wandspannung, erregend wirkt, ist leicht zu bringen. Ein mit so viel Tyrodelösung, daß eben noch keine peristaltische Welle auftritt, gefülltes Stück wird abgebunden und es kann nun, also bei Verhinderung von Spannungsänderung, von der Außenfläche mit beliebig hoher Flüssigkeitssäule überschichtet werden, ohne daß eine Peristaltik erfolgt.

(Zum umgekehrten Schluß kamen Mosso und Pellacini[1]) in Versuchen, die sie über den Entleerungsreflex der Harnblase des Hundes und Menschen anstellten. Obgleich die Blase zu verschiedenen Zeiten bei gleichem Innendruck sehr verschieden große Flüssigkeitsvolumina enthalten kann, erfolgt nach ihnen die reflektorische Entleerung des Inhaltes stets bei ganz dem gleichen Druck [bei einem Hunde z. B. bei einem Druck von 20 cm Wasser]. Sie

1) A. Mosso und P. Pellacini, Sur les fonctions de la vessie. Archives italiennes de Biologie Bd. 1, 1882, S. 97 und S. 291. (Die zitierte Stelle nach L. Luciani, Physiologie des Menschen. II. Jena 1906, S. 434.)

zogen hieraus den Schluß, »daß der Druck, unter welchem die Blasenwände stehen, und nicht der verschiedene Grad ihrer Anspannung den Harndrang erzeugt«. Es bedarf der Nachprüfung, ob die Blase tatsächlich unmittelbar druckempfindlich ist und die recht unwahrscheinlich scheinende Theorie der italienischen Autoren berechtigt ist.)

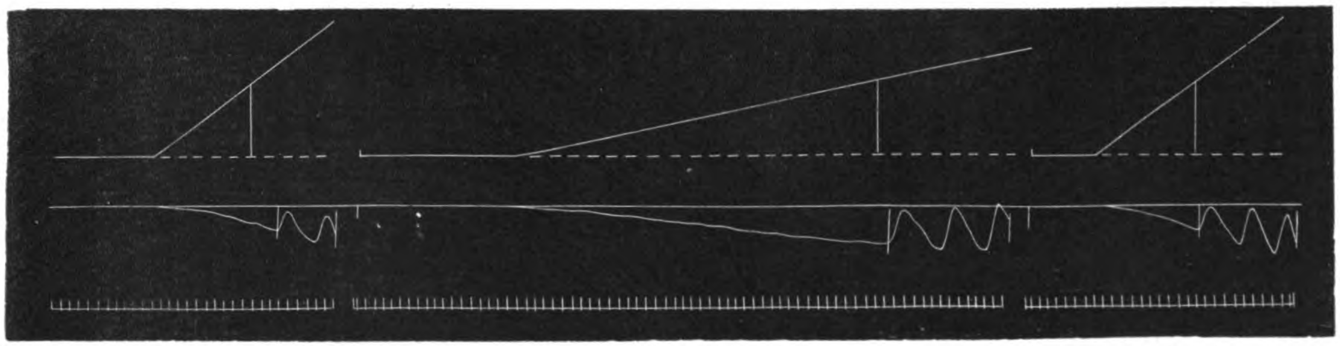
Das Zustandekommen der peristaltischen Wellen des Dünndarmes muß also mit der durch den steigenden Innendruck verursachten Längenzunahme der Ringmuskeln zusammenhängen. Ist es nun das Überschreiten eines bestimmten Längenmaßes der Ringmuskeln, das die erste Welle auslöst? Diese Frage kann nicht ohne näheres Studium des Verhaltens der Ringmuskellänge bei der Belastung durch gesteigerten Innendruck beantwortet werden.

Das Maß der Ringmuskellänge wurde nur relativ gemessen, und zwar als Füllungsvolumen des ganzen Darmstückes. Wenn, wie es in den folgenden Versuchen geschah, nur solche Präparate verwendet werden, bei denen die Tätigkeit der Längsmuskeln während der Dehnung schon geschwunden oder sehr unbedeutend geworden ist, so steht das Füllungsvolumen in direktem Verhältnis zur Ringmuskellänge. Wir haben demnach das Füllungsvolumen bei Dehnung und bei nicht arbeitender Längsmuskulatur näher zu betrachten, um Aufschlüsse über das Verhalten der Ringmuskellänge zu bekommen. (Die Versuche fallen übrigens im Prinzip genau so aus, wenn ganz frische Präparate mit gut arbeitenden Längsmuskeln verwendet werden.)

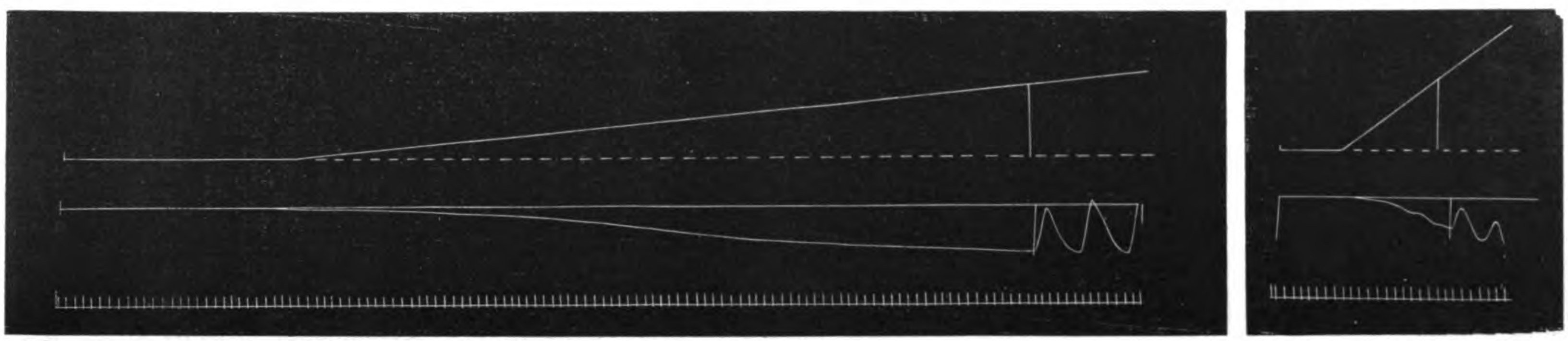
1. Wird der Druckanstieg vor Eintritt der ersten peristaltischen Welle unterbrochen und der hydrostatische Innendruck unverändert gelassen, so bleibt das Flüssigkeitsvolumen, das sich im Darm befindet, nicht bei dem Wert stehen, der im Augenblick des Unterbrechens des Druckanstieges erreicht war, sondern das Volumen nimmt, und zwar mit abnehmender Geschwindigkeit, weiter zu.

Der Ringmuskel zeigt also das Phänomen der Nachdehnung, er erreicht seine endgültige Länge bei Dehnung asymptotisch.

2. **Hieraus folgt, daß bei verschieden schnellem Druckanstieg dem gleichen Druck p ein verschiedenes Volumen entsprechen muß**; bei langsamem Druckanstieg muß dem Druck p ein größeres Volumen = eine größere Ringmuskellänge als bei schnellem Druckanstieg entsprechen. Die Fig. 7 zeigt die Abhängigkeit des Verhältnisses Druck : Volumen von einem Zeitfaktor. **Dem in die Kurven eingetragenen Druck p gehören um so größere Darmvolumina, um so längere Ringmuskelelemente zu, je langsamer der Druckanstieg erfolgte.**



1 (1 mm = 1 Sekunde) *2* (1 mm = 4 Sekunden) *3* (1 mm = 1 Sekunde)



4 (1 mm = 8 Sekunden) *5* (1 mm = 1 Sekunde)

Fig. 7. Einfluß der Geschwindigkeit des Druckanstieges auf das Darmvolumen und das Auftreten der ersten Peristaltik. In allen Kurven ist der Druck p = 13 mm Flüssigkeit eingezeichnet. Die Geschwindigkeit des Druckanstieges betrug bei:

1 11,47 Uhr = 1 mm in 1 Sekunde,
2 11,50 » = 1 » » 4 Sekunden,
3 11,53 » = 1 » » 1 Sekunde,
4 11,56 » = 1 » » 8 Sekunden,
5 11,59 » = 1 » » 1 Sekunde.

3. Bei stufenweiser Entlastung des Darmes von p auf $\frac{p}{2}$ usw. fließt bei jeder Stufe zunächst nur wenig Flüssigkeit aus dem Darme aus; während der neue Druck $\frac{p}{2}$ usw. fortbesteht, entweicht aber noch weitere Flüssigkeit, bis das neue Volumen wieder asymptotisch erreicht wird. Der Ringmuskel zeigt das Phänomen der **elastischen Unvollkommenheit.** (Dieser Punkt ist beim Experimentieren mit dem Präparat von Wichtigkeit. Er zwingt uns, wie weiter unten klar werden wird, hinter jeden Dehnungsversuch vor erneuter Dehnung eine Ruhepause einzuschieben.)

Diese die Ringmuskulatur des Dünndarmes charakterisierenden Eigenschaften, die starke Nachdehnung bei Belastung, die Abhängigkeit des Verhältnisses Dehnungsgrad : Länge von der Zeit und die elastische Unvollkommenheit bei Entlastung gleichen den von Paul Schultz[1]) in ausführlichen Versuchen am glatten Ringmuskel des Froschmagens erhobenen Befunden.

Manche Angaben in der Literatur sprachen schon dafür, daß die glatte Muskulatur des Säugetiermagens, seines Darmes und seiner Blase ähnliches mechanisches Verhalten zeigt. Rehfisch[2]) fand unter Schultz, daß der durch Füllung der Blase gesteigerte Blaseninnendruck spontan wieder absinkt, zweifellos infolge Nachdehnung der Muskeln (vgl. jedoch Stewart[3])), und ebenso geht der durch rasche Nahrungsaufnahme erhöhte Mageninnendruck nach kurzer Zeit spontan wieder herunter (Moritz[4]), Kelling[5])). Schließlich finden sich bei Kelling auch einige Versuche am Hundedünndarm, die den Einfluß der Nachdehnung der Ringmuskeln zeigen: der durch rasche Injektion von Flüssigkeit erhöhte Druck schwindet auch hier nach kurzer Zeit, doch dürfte neben der Nachdehnung auch die Resorption der Flüssigkeit für den Druckabfall verantwortlich sein.

Wenn das Überschreiten einer bestimmten Ringmuskellänge die erste Peristaltik auslöst, ist zu erwarten, daß bei verschieden raschen Druckanstiegen die erste Welle gerade bei den Druckhöhen auftritt, die die gleiche Darmfüllung verursachen. Wie jedoch wieder die

---

1) Paul Schultz, Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskeln der Wirbeltiere. 4. Beitrag. Archiv für Physiologie 1903, Supplement, S. 1.

2) E. Rehfisch, Über die Innervation der Harnblase. Virchows Archiv für pathologische Anatomie Bd. 161, 1900, S. 529.

3) C. C. Stewart, Mammalian smooth muscle. The cat's bladder. American Journal of Physiology Bd. 4, 1901, S. 185.

4) Moritz, Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. I. Über das Verhalten des Druckes im Magen. Zeitschrift für Biologie Bd. 32, 1895, S. 313.

5) Georg Kelling, Untersuchungen über die Spannungszustände der Bauchwand, der Magen- und der Darmwand. Ebenda Bd. 44, 1903, S. 161.

Fig. 7 lehrt, ist das Erscheinen der ersten peristaltischen Welle nicht nur, wie oben erwähnt, keine unmittelbare Funktion einer bestimmten Druckhöhe, sondern sie ist auch nicht die Folge des Überschreitens einer bestimmten Ringmuskellänge. Denn wenn der Darm sehr langsam gefüllt wird, setzt die Peristaltik erst bei viel größerem Volumen ein, als wenn die Füllung rasch vollzogen wird. Die Peristaltik ist keine Funktion der absoluten Dehnung, sondern sie ist abhängig vom Verhältnis von dehnender Last zur Zeit: je kleiner die Zeitspanne ist, in der die dehnende Last auf eine bestimmte Größe anwächst, bei um so kleinerer Füllung tritt die Peristaltik auf, oder: je unvollkommener der Widerstand, den der Ringmuskel einem Dehnungszuwachs entgegensetzt, in der Zeiteinheit überwunden wird, um so früher setzen peristaltische Wellen ein.

Diese Abhängigkeit der peristaltischen Schwelle von der Geschwindigkeit des Druckanstieges zeigt neben dem in der Fig. 7 wiedergegebenen Versuch, bei dem die Geschwindigkeiten des Druckanstieges sich wie 1 : 4 : 8 verhielten, auch die Fig. 8; in diesem Versuch wurde die Druckanstieggeschwindigkeit auf die Hälfte vermindert, sofort rückte die peristaltische Schwelle auf ein weit höheres Füllungsvolumen, um bei einem dritten Druckanstieg mit der anfänglich angewandten Geschwindigkeit wieder auf das geringere Füllungsvolumen vorzurücken. Ich habe den Versuch häufig ausgeführt und ihn bei allen gut reagierenden Präparaten eindeutig ausfallen gesehen.

Die Überwindung des Widerstandes des Ringmuskels gegen den Dehnungszuwachs ist abhängig von der Zeit, in der der Dehnungszuwachs vor sich geht; die Wirkung des dehnenden Lastzuwachses ist aber nicht nur eine Funktion zeitlicher Verhältnisse, sondern außerdem abhängig von der absoluten Größe des Widerstandes. Die absolute Größe des Muskelwiderstandes ist der Ausdruck des Muskeltonus: je höher der Tonus, um so unvollkommener die Dehnung durch Belastung und umgekehrt. Hieraus folgt, daß der peristaltische Schwellenwert in unmittelbaren Beziehungen zum Muskeltonus stehen muß, wenn unser experimentell begründeter Satz, daß die Peristaltik von der Vollkommenheit, mit der eine Dehnung den Muskelwiderstand in der Zeiteinheit überwindet, abhängig ist, zu Recht besteht. Steigerung des Muskelwiderstandes, d. h. Tonuserhöhung, muß den Schwellenwert der Peristaltik herabsetzen, Verminderung desselben die Peristaltik erschweren und schließlich ganz unterdrücken.

Im pharmakologischen Teile dieser Arbeit werde ich zahlreiche Belege für die Richtigkeit dieses Satzes bringen. Hier sei nur ein

Versuch erwähnt, der zeigt, wie die Abschwächung und Aufhebung des Widerstandes, den die Ringmuskulatur der Dehnung entgegensetzt, also der Tonusverlust, den kritischen Punkt der ersten Welle von dem Beginn des Druckanstieges entfernt und endlich jede Peristaltik unterdrückt.

Wie oben dargelegt wurde, nimmt bei konstantem positivem Innendruck das Volumen des Darmes infolge des Phänomens der Muskelnachdehnung weiter und weiter zu. Geht man nun mit dem Druck auf eine neue konstante Höhe zurück, so stellt sich das Volumen des Darmes infolge der unvollkommenen elastischen Eigenschaften nur sehr allmählich auf den jenem neuen Druck zugehörenden Endwert ein. Hieraus folgt zweierlei.

Nach **langanhaltender** Dehnung und **rascher** Entlastung wird der Ringmuskel zunächst, da die ursprüngliche Dehnbarkeit durch die unvollkommene Elastizität noch nicht auf den anfänglichen Wert zurückgehen konnte, erneuter Dehnung einen ge-

1 (1 mm = 2 Sekunden) *2* (1 mm = 4 Sekunden) *3* (1 mm = 2 Sekunden)

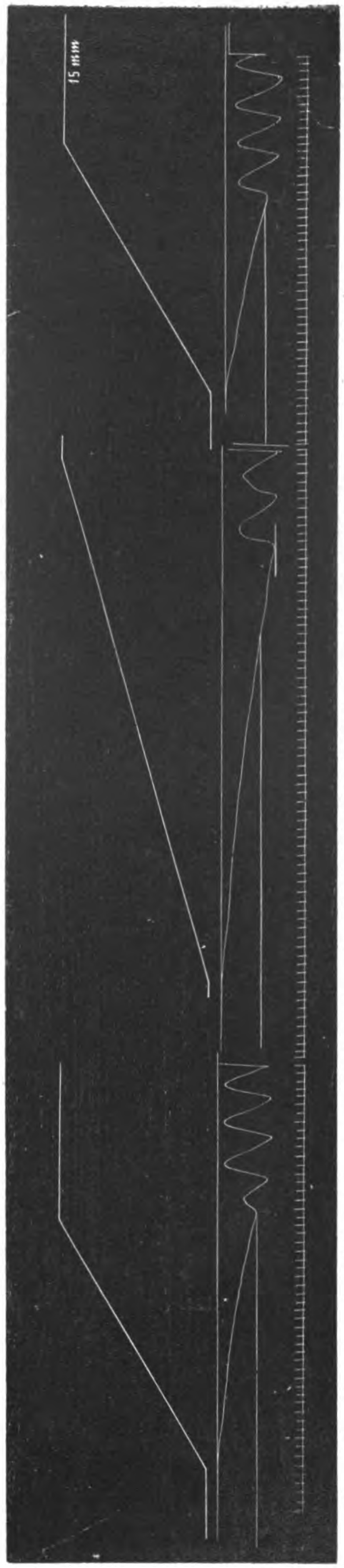


Fig. 8. Einfluß der Geschwindigkeit des Druckanstieges auf das Darmvolumen und das Auftreten der ersten Peristaltik.
Die Geschwindigkeit des Druckanstieges betrug bei:
1 10,46 Uhr = 1 mm in 2 Sekunden.
2 10,49 » = 1 » » 4 »
3 10,52 » = 1 » » 2 »
(Das Volumen, bei dem in Versuch 1 die erste peristaltische Welle auftritt, ist in dem 2. und 3. Versuch eingezeichnet.)

ringeren Widerstand entgegensetzen, als vor der langanhaltenden Dehnung. Also muß die erste peristaltische Welle im zweiten Versuch, gleiche Dehnungsgeschwindigkeit vorausgesetzt, viel später erfolgen. Dies ist tatsächlich der Fall. Wird ein Darmstück z. B. mit einem Druckanstieg von 1 mm in 2 Sekunden bis über das Auftreten der Peristaltik hinaus gedehnt und dann der Druck eine Zeitlang ohne weitere Steigerung konstant erhalten, darauf rasch entlastet und nun von neuem geprüft, wie Darmvolumen und Peristaltik sich bei zweiter Dehnung mit dem Druckanstieg von 1 mm in 2 Sekunden verhält, so ist ausnahmslos zu sehen, daß der Darm sich besser füllt (= verminderter Widerstand gegen die Dehnung, Tonusverlust) und daß die Peristaltik erst bei viel höheren Druckwerten oder überhaupt nicht mehr auftritt (Fig. 9 auf der Tafel I).

Überläßt man hiernach das entlastete Präparat sich selbst, so werden mit der Zeit die ursprünglichen elastischen Eigenschaften des Ringmuskels wiederkehren, der alte Widerstand gegen Dehnung wird wieder erreicht werden und damit die peristaltische Schwelle wieder auf den ursprünglichen Druckwert rücken. Die Fortsetzung des oben geschilderten Versuches weist regelmäßig das erwartete Verhalten des Darmes (Fig. 9). 5 Minuten nach der zweiten Dehnung wird erneut mit dem Druckanstieg 1 mm in 2 Sekunden geprüft. Jetzt ist die Dehnbarkeit der Ringmuskulatur wieder viel geringer, die Füllung ist kleiner, und gleichzeitig ist der Augenblick des Auftretens der ersten peristaltischen Welle näher an den Druckanstiegbeginn gerückt. Das durch langanhaltende Dehnung tonuslos gewordene Präparat gewinnt bei längerer Ruhepause seinen alten Tonus wieder. Der peristaltische Schwellenwert steht hierbei in umgekehrter Proportion zum Tonuszustand.

Als zweite Folge der Wegdehnung des Muskelwiderstandes bei lange anhaltender Belastung wird der Darm bei konstant gehaltenem Druck rasch »ermüden« und seine peristaltische Tätigkeit einstellen. Die Fig. 9 zeigt diese rasche Ermüdbarkeit. Der Druck wurde nur wenig über den die erste Welle auslösenden Wert gesteigert und danach auf konstanter Höhe gehalten. Das Absinken der Fußpunkte der folgenden Wellen (obgleich der Innendruck nicht wuchs) deutet wieder auf Nachdehnung des Muskels. Die Nachdehnung ist aber der Ausdruck von zunehmendem Verlust von Widerstand gegen die Dehnung und bewirkt, daß nach einiger Zeit der Druckwert unterschwellig wird und die Peristaltik aufhört. Wie erwähnt, kehrt die ursprüngliche peristaltische Reaktionsfähigkeit wieder, wenn der Ring-

muskulatur durch länger andauernde Entlastung Zeit gegeben wird, ihre ursprünglichen Widerstandskräfte, ihren Normaltonus, zurückzugewinnen. In der Abbildung ist zu sehen, wie der Darm nach einigen Minuten wieder fast normal reagiert.

Diese Versuche scheinen mir von klinischem Interesse zu sein und geeignet, gewisse Formen von paralytischem Ileus bei Darmverschluß oder -Abknickung zu erklären. Der gegen den Widerstand vergebens anlaufende Darm verliert infolge der dauernden Dehnung und Unmöglichkeit, sich zu entspannen, seinen Tonus, die Peristaltik hört auf. Als wirksamste Therapie muß sich in diesen Ileusfällen neben der Entfernung des Hindernisses die möglichst vollkommene Darmentleerung durch Fistelanlegung erweisen; nur sie ist imstande, dem entspannten Darm seinen alten Tonus und seine Fähigkeit, bei erneuter Wandspannung mit peristaltischer Tätigkeit zu antworten, wieder zu geben.

Für die pharmakologischen Versuche am Meerschweinchendünndarm ergibt sich, daß man die Dehnung nach Eintreten der ersten Peristaltik bald fortnehmen muß, und zwischen zwei Versuche stets einige Minuten lange Pausen einschieben muß, sonst wird man keine Konstanz der peristaltischen Schwellenwerte erzielen können.

Die Abhängigkeit von Tonus und peristaltischem Schwellenwert macht es nun mit einem Schlage klar, warum in jedem Darmstück auch außerhalb des Körpers die peristaltische Welle stets am stomachalwärts gerichteten Ende anfängt. In der vorbereitenden Phase der Ringmuskelreaktion bei Dehnung ist ja, wie oben erwähnt wurde, eine Zunahme des Ringmuskeltonus am stomachalen Ende festzustellen. Hier setzt der Muskel dem Dehnungszuwachs größeren Widerstand entgegen, so daß hier der peristaltische Schwellenwert bei geringerer Füllung und geringerem Druck erreicht ist, als in den weiter cöcalwärts gelegenen Teilen des Ringmuskelschlauches. Jedes Darmstück macht durch magenwärts gerichtete Tonussteigerung sein stomachalwärts gelegenes Ende empfindlicher gegen das Zustandekommen der peristaltischen Kontraktion[1]).

Der durch die Dehnung in Gang gebrachte Mechanismus arbeitet so sicher, daß am Dünndarm des Meerschweinchens niemals eine antiperistaltische Welle auftritt; in sehr zahlreichen Versuchen habe ich sie nicht beobachtet. Damit ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß

1) Lüderitz (a. a. O.) äußerte schon vor vielen Jahren die Vermutung, daß das Abfließen von Erregung in die oberhalb einer gedehnten Stelle liegenden Ringmuskelschichten die Richtung der Peristaltik verursache.

unter besonderen Umständen Darminhalt in antiperistaltischem Sinn durch ein Dünndarmstück befördert werden kann. Ist nämlich am cöcalen Ende des Darmstückes eine relative oder absolute Stenose vorhanden, so wird im Beginn der abwärts laufenden Peristaltik, ehe das Lumen des Darmes völlig geschlossen wurde, der Darminhalt rückläufig in das stomachal gelegene Darmstück gepreßt werden. (Das Auftreten von »Antiperistaltik« im Röntgenbild beweist also nichts über die Kontraktionsrichtung des unsichtbar bleibenden Darmrohres.)

Ein weiterer Umstand begünstigt das Entstehen der Peristaltik am duodenalen Ende des Dünndarmes. An dem gesamten, in Tyrodelösung gelegten Meerschweinchendünndarm fällt auf, daß die Muskulatur in der Gegend der Flexura duodenojejunalis sich derber anfühlt als in der Gegend der Bauhinschen Klappe. Daß der Darm im Duodenalende tatsächlich einen höheren Tonus hat als am cöcalen Ende, wird durch folgenden Versuch sehr wahrscheinlich. Je ein etwa 5 cm langes Stück von den beiden Enden des Darmes wird mit seinem cöcalwärts gerichteten Teil mit je einer Druckflasche verbunden. Die beiden Flaschen werden durch dasselbe Schraubengewinde gehoben: stets tritt, obgleich das Heraufwandern von tonischer Erregung aus dem unteren Darmstück ins obere durch Ligaturen oder Durchtrennung unmöglich gemacht wurde, die Peristaltik im duodenalen Darmstück früher ein als im cöcalwärts gelegenen. Die obersten Dünndarmpartien scheinen danach einen höheren endogenen Tonus zu besitzen als die tieferen Teile. Innerhalb des unteren Jejunums und des Ileums habe ich dagegen bei gleicher Versuchsanordnung keine Tonusunterschiede auffinden können.

Die oben entwickelte Theorie, daß das Problem der Peristaltik ein Tonusproblem ist, deckt sich mit Anschauungen, die Cannon durch Versuche am Katzenkolon gewann. Am Dickdarm der im Kochsalzbad liegenden Katze sah Cannon[1]), daß die am Dickdarm vorkommenden antiperistaltischen Wellen dadurch künstlich erzeugt werden können, daß man an einer Stelle durch Berühren mit Bariumchlorid eine tonische Ringkontraktion erzeugt. Der Ring sendet dann rhythmische Wellen aus, die durch Dehnung (Steigerung des Innendruckes) verstärkt werden. Am Katzenmagen erschienen in Cannons[2]) Versuchen auf Füllung mit Flüssigkeit nur dann peristaltische Wellen, wenn die Magenmuskulatur einen Tonus hatte, d. h. wenn dem Einfließen der Flüssigkeit ein Widerstand entgegengesetzt wurde.

1) W. B. Cannon, The relation of tonus to antiperistalsis in the colon. American Journal of Physiology Bd. 29, 1911—12, S. 238.

2) Derselbe, The nature of gastric peristalsis. Ebenda S. 250.

Da aber Cannon in seinen Versuchen (die mir übrigens erst während Abfassung meiner Arbeit bekannt wurden) den Zeitfaktor nicht in Rechnung setzte, gelangte er zu der Ansicht, daß »die genauen Beziehungen zwischen tonischem Zustand und Innendruck, welche die rhythmische Reaktion auslösen, noch nicht definiert« werden können. Außer diesen Cannonschen Versuchen sind, wenn von den klinischen Erfahrungen abgesehen wird, in den älteren Arbeiten nur Andeutungen über den Zusammenhang von Tonus und Peristaltik zu finden. Da Cannon sie in seiner ersten Arbeit referierte und ich weitere Belege nicht finden konnte, und da keiner der früheren Versuche am Dünndarm vorgenommen wurde, sehe ich von einer ausführlichen Darstellung ab und erwähne nur, daß als erster Jacobj[1]) am Katzendickdarm beobachtete, daß die antiperistaltischen Wellen an der Stelle, »wo die Muskulatur sich zu einem mehr oder weniger breiten Abschnürungsringe kontrahiert hatte«, ihren Ursprung nahmen.

Der Entleerungsreflex anderer Hohlorgane, also des Ösophagus, des Magens, des Dickdarmes wie auch des Uterus und der Blase, wird sich wohl auf die gleichen Beziehungen zwischen Dehnungsgeschwindigkeit und Tonus zurückführen lassen. Vermutlich wird aber das Zustandekommen des Reflexes bei einigen dieser Organe durch endogene Tonusschwankungen vermittelt werden. Denn bei der Füllung des Uterus erfolgt der Dehnungszuwachs so langsam, daß er allein wohl kaum die Uterusentleerung verursachen wird. Im Pillenteil des Dickdarmes erfolgt sogar, sobald die Pille einmal zur Ruhe gelangt ist, gar kein Dehnungszuwachs mehr, der einen erneuten Transport auslösen könnte. Ich vermute, daß hier allein endogene Tonusschwankungen von Zeit zu Zeit den Entleerungsreflex in Gang setzen.

3. Betrachtungen über die vergleichende Physiologie der Peristaltik der Hohlorgane.

Ein annähernd vollständiges Bild von der vergleichenden Physiologie der peristaltischen Flüssigkeitsbeförderung durch die Röhrensysteme der verschiedenen Organismen läßt sich noch nicht bringen. Dazu ist die Zahl der Versuche, die sich mit dem Problem befaßt haben, zu gering.

Immerhin läßt sich schon jetzt nachweisen, daß wir zwei verschiedene Formen der peristaltischen Flüssigkeitsbeförderung zu unter-

1) C. Jacobj, Pharmakologische Untersuchungen über das Kolchikumgift. Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie Bd. 27, 1890, S. 119.

scheiden haben. Die einfachere Form ist an einigen Avertebratenorganen ausführlich untersucht. Sie ist dadurch charakterisiert, daß die Stärke und Frequenz der rhythmischen Tätigkeit in direkter Proportion zur Wandspannung des Organes, also dem Füllungsdruck, steht. Nachdem Biedermann[1]) zuerst an der Landschnecke (Helix pomatia) entdeckt hatte, daß das stillstehende Herz durch Dehnung der Wandung zu rhythmischer Tätigkeit erregt werden kann und daß die Frequenz und die Höhe der Kontraktionen vom Grade der Dehnung abhängig ist, fand Straub[2]) das gleiche von ihm als barynogene Polyrhythmie bezeichnete Verhalten am gefüllten Aplysienherzen. Zunahme der Wandspannung macht Zunahme der Ausschläge und der Frequenz. Ebenso wie das Aplysienherz verhalten sich der Aplysienkropf (von Brücke[3])) und nach Carlson[4]) nicht nur zahlreiche andere Molluskenherzen, sondern auch das Herz des den Arachniden zugehörenden Limulus. Im Säugetierorganismus scheint diesem einfachsten Typus peristaltischer Tätigkeit der Ureter zu folgen: werden doch dessen peristaltische Wellen nach Sokoloff und Luchsinger[5]) und nach Lukas[6]) entgegen den älteren Angaben Engelmanns[7]) durch Vermehrung der Wandspannung an Frequenz vermehrt.

Von diesem einfachsten Typus unterscheidet sich die peristaltische Tätigkeit des Meerschweinchendünndarmes in drei Punkten. Zwar wird durch die Steigerung der Wandspannung die peristaltische Tätigkeit ausgelöst, diese hat aber nicht mehr barynogen polyrhythmischen Charakter, sondern ist — praktisch — in ihrer Frequenz und Kontraktionsstärke von der Druckhöhe unabhängig. Die

1) W. Biedermann, Über das Herz von Helix pomatia. Sitzungsberichte der mathemat.-naturwissensch. Klasse der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften Bd. 89, Abteilung III, 1884, S. 19.

2) W. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 86, 1901, S. 504, und: Fortgesetzte Studien am Aplysienherzen (Dynamik, Kreislauf und deren Innervation) nebst Bemerkungen zur vergleichenden Muskelphysiologie. Ebenda Bd. 103, 1904, S. 429.

3) E. Th. von Brücke, Zur Physiologie der Kropfmuskulatur von Aplysia depilans. Ebenda Bd. 108, 1905, S. 192.

4) A. J. Carlson, Further evidence of the nervous origin of the heart-beat in Limulus. American Journal of Physiology Bd. 12, 1905, S. 471.

5) O. Sokoloff und B. Luchsinger, Zur Physiologie des Ureters. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 26, 1881, S. 464.

6) D. R. Lukas, Studies of the peristalsis of the ureter of dogs by the graphic methods. American Journal of Physiology Bd. 17, 1906—07, S. 392.

7) Th. W. Engelmann, Zur Physiologie des Ureters. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 2, 1869, S. 248.

Spannung der Wand wirkt nur noch auslösend, nicht mehr regulierend. (Es könnte scheinen, als ob die zahlreichen Angaben, in denen über die Abhängigkeit der Zahl oder Höhe der Kontraktionen glattmuskeliger Hohlorgane von der Spannung berichtet wird, darüber Auskunft geben könnten, wie sich die peristaltische Tätigkeit dieser Organe gegen Steigerung der Wandspannung verhält. Tatsächlich ist jedoch so gut wie nie streng unterschieden, ob sich die beschriebenen motorischen Vorgänge auf die den Pendelbewegungen des Dünndarmes entsprechenden nicht peristaltischen Kontraktionen oder auf die hier allein zu berücksichtigenden entleerenden peristaltischen Wellen beziehen.)

Zweitens wird die peristaltische Tätigkeit des Meerschweinchendünndarmes nicht wie die der genannten Avertebratenorgane im Augenblick des Wandspannungsbeginnes, also sogleich beim Überschreiten des Innendruckes Null, in Gang gesetzt, sondern die zunehmende Wandspannung verläuft, ohne rhythmische Kontraktionswirkung zu äußern, bis zu einem kritischen Punkte, bei dessen Überschreitung der Mechanismus sogleich in maximaler Funktion einsetzt.

Diese Umgestaltung des einfachen barynogen polyrhythmischen Mechanismus zu einem erst bei Überschreitung eines kritischen Wandspannungspunktes ausgelösten, dann jedoch maximal wirksamen Mechanismus, hängt mit der Funktion des Organes zusammen. Der Dünndarm hat ja nicht nur die einfache Funktion, wie etwa die Avertebratenherzen oder der Ureter, in ihn eingetretene Flüssigkeit sogleich fortzuschieben, sondern im Dünndarm muß die eingetretene Flüssigkeit zunächst verdaut und ausgenutzt werden, und erst wenn Überdehnung des Darmrohres droht, hat die Entleerung einzusetzen. Dieser Forderung wird der Bewegungsapparat des Dünndarmes gerecht: auf mäßige Füllung reagiert er nicht mit Peristaltik, erst bei Überschreiten des kritischen Punktes schafft er Raum für neues Nährmaterial.

Die durch die Wandspannung ausgelösten elementaren Muskelkontraktionen setzen sich zu geregelten peristaltischen Wellen des Organes zusammen. Bei dem einfachen Peristaltiktypus, z. B. bei dem Aplysienherzen und dem Aplysienkropf, ist die Wanderung der Kontraktion nicht zwangsläufig. Sie läßt sich vielmehr, ebenso wie das Wandern der über den Regenwurm laufenden peristaltischen Welle (Biedermann[1])), experimentell in beide Richtungen zwingen, denn

1) W. Biedermann, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 475.

sie entsteht stets am Orte der stärksten Wanddehnung und wandert zum Orte geringerer Wanddehnung. Füllt man den Aplysienkropfsack teilweise mit Wasser, so wandern die Wellen, gleich in welcher Lage der Kropf gehalten wird, stets von dem unteren, durch den dort größeren hydrostatischen Druck stärker gedehnten Ende zum leeren, d. h. ungedehnten oberen Ende (von Brücke). Über die Ursache des Kontraktionsbeginnes an der am stärksten gedehnten Stelle kann vielleicht ein Versuch von von Uexküll[1]) Aufklärung geben. Die glatten Armmuskeln des Schlangensternes werden bei Reizung des im Körper des Tieres liegenden Nervenringes, der Innervationen in die Armmuskeln abgibt, stets so erregt, daß der Arm nach der Reizstelle zu schlägt. Dies gilt für das flach liegende Tier. Wird nun die Muskulatur der einen Seite des Armes gedehnt, etwa dadurch, daß der Schlangenstern mit seitlich frei in die Luft abstehendem Arm fixiert wird und die dem Boden abgewandte Muskelseite durch das Eigengewicht des Armes beschwert wird, so bewirkt eine elektrische Reizung an jedem Punkte des Nervenringes stets nur eine Kontraktion der gedehnten Muskeln, stets wird der Arm erhoben. Das aus diesem Versuch abgeleitete von Uexküllsche Gesetz: »Die Erregung fließt in einem Nervennetz immer zu den gedehnten Muskeln hin«, darf um so eher auf die glattmuskeligen Hohlorgane der Avertebraten übertragen werden, als wir es nach den Versuchen von Biedermann[2]) und von Carlson[3]) für bewiesen erachten, daß der Vorgang der peristaltischen Entleerung [nicht die einfache, nicht wandernde rhythmische Muskelkontraktion und deren Beeinflussung durch Dehnung (nervenfreier Regenwurmmuskel, Straub[4]))] an die Tätigkeit eines nervösen Reflexbogens gebunden ist. Die genannten Autoren experimentierten an zwei Objekten, die deshalb zur Entscheidung der Frage, ob die peristaltische Entleerung rein myogener Natur ist oder der Mitwirkung nervöser Apparate bedarf, besonders geeignet sind, weil bei ihnen die Nervenzellen nicht wie bei vielen Avertebraten- und fast allen Vertebratenhohlorganen in der Organwand ver-

---

1) J. v. Uexküll, Studien über den Tonus. II. Die Bewegungen der Schlangensterne. Zeitschrift für Biologie Bd. 46, 1905, S. 1, und: Die ersten Ursachen des Rhythmus in der Tierreihe. Ergebnisse der Physiologie Bd. 3, II, 1904, S. 1.

2) W. Biedermann, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 475.

3) A. J. Carlson, a. a. O. und: The nervous origin of the heart-beat in Limulus and the nervous nature of co-ordination or conduction in the heart. American Journal of Physiologie Bd. 12, 1905, S. 67.

4) W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 79, 1900, S. 379.

steckt liegen, sondern dieser aufgelagert und chirurgischen Eingriffen zugänglich sind: am Regenwurmhautmuskelschlauch und am Limulusherzen. In beiden Fällen war die Leitung und die Koordination der peristaltischen Bewegung ausschließlich neurogenen Ursprunges und, wie Biedermann am Regenwurmpräparat wahrscheinlich machte, reflektorisch von sensiblen Nervenendigungen aus ausgelöst.

So scheint für den niederen Typus peristaltischer Tätigkeit die Vorstellung berechtigt, daß die Dehnung eine Erregung zentripetal leitender Nervenfasern bewirkt, die die zugehörenden motorischen Ganglienzellen derart beeinflußt, daß die in diesen ausgelösten rhythmischen Erregungen vorwiegend an die Stelle der Dehnung gelangen.

Der experimentelle Beweis, daß auch die höher organisierte peristaltische Tätigkeit des Meerschweinchendünndarmes neurogenen Ursprunges und reflektorischer Natur ist, kann meines Erachtens nicht gebracht werden, da die präparative Unterbrechung der in der Darmwand selbst gelegenen zentripetalen und zentrifugalen Nervenbahnen unmöglich ist.

Da jedoch nach Magnus[1]) die Pendelbewegungen des Dünndarmes neurogener Natur sind — von Ganglienzellen freie Muskelstreifen zeigen keine spontane rhythmische Tätigkeit[2]) — und da die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes nicht an der gedehnten Ringmuskulatur, sondern an der Längsmuskulatur beginnt und da schließlich die Tätigkeit der beiden Muskellager nicht synchron erfolgt und am Längsmuskel durch Aufeinanderfolge von aktiver Erregung und aktiver Hemmung gekennzeichnet ist, kann die rein neurogene Entstehung der Darmperistaltik wohl nicht bezweifelt werden.

(Für die reflektorische Natur des Entleerungsvorganges am Darm sprechen manche über den Mechanismus der Blasenentleerung erhobene Tatsachen. Da der Entleerungsreflexbogen der Blase normalerweise außerhalb der Wandung des Organes läuft, wird es vielleicht möglich sein, an diesem Organsystem durch Registrierung der in den zentripetal verlaufenden Fasern auftretenden Ströme nähere Einblicke in die Natur der reflektorischen Erregung, speziell ihre Abhängigkeit

1) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. II. Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 349, und: III. Die Erregungsleitung. Ebenda Bd. 103, 1904, S. 515.

2) Neuerdings fanden jedoch J. A. Gunn und S. W. F. Underhill (Experiments on the surviving mammalian intestine. Quarterly Journal of experimental Physiology Bd. 8, 1914, S. 275), daß auch ganglienzellenfreie Ringmuskelstreifen des Katzendarmes bei vorsichtiger Präparation in nicht erwärmter Salzlösung noch Pendelbewegung zeigen!

von der Geschwindigkeit des Dehnungszuwachses und vom Tonus der Muskeln zu gewinnen. Die bei der Dehnung des Darmes erregten sensiblen Nervenendigungen vermute ich in der Ringmuskulatur; darauf weist die Abhängigkeit der peristaltischen Reizschwelle von dem der Dehnung entgegengesetzten Widerstand der Ringmuskeln hin. Sicher liegen sie nicht in der Schleimhaut. Denn Magnus konnte am Katzendünndarm den Bayliss-Starlingschen Reflex, d. h. Kontraktion oberhalb einer gedehnten Stelle und Erschlaffung unterhalb, auch noch nach Abziehen der Schleimhaut auslösen.)

Die Richtung der Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes ist nicht mehr wie die der Avertebratenhohlorgane experimentell zu beherrschen. In jedem Falle läuft die Welle vom stomachalwärts gelegenen Ende nach dem cöcalwärts gelegenen Ende. Die Zwangsläufigkeit der Peristaltik wird dadurch vorbereitet, daß die Wandspannungszunahme schon vor Überschreiten des die Welle auslösenden kritischen Wertes eine aufwärts fließende Vermehrung des Widerstandes, den die Ringmuskeln der Dehnung entgegensetzen, verursacht. Nun besteht zwischen diesem Widerstand, = Tonushöhe, und der Lage des kritischen Punktes eine direkte Abhängigkeit: je größer der Widerstand, um so näher liegt der kritische Punkt nach dem Dehnungsbeginn zu. Hiernach muß die Peristaltik da zuerst auftreten, wo der Tonus am höchsten ist, also am stomachalen Ende.

Das Wandern der Welle vom Orte der Entstehung, dem Orte des höchsten Muskeltonus nach dem Orte mit niederem Tonus, dem cöcalen Darmende zu, scheint nach einem Versuche von Cannon[1]) allein durch physikalische Einflüsse zustande kommen zu können und nicht an neurogene oder myogene Erregungsleitung gebunden zu sein. Cannon machte mehrere ringförmige Schnitte durch die ganze Muskelschicht des Katzenmagens bis auf die Schleimhaut. Dadurch unterband er jede Möglichkeit einer Nerven- oder Muskelleitung zwischen den höher und den tiefer gelegenen Muskelbändern. Nach diesem Eingriff lief die peristaltische Welle über den Katzenmagen in normaler oder fast normaler Weise hinweg. Man muß also schließen, daß jede Kontraktion eines Muskelbandes durch vermehrte Dehnung des benachbarten Muskelbandes hier mechanisch eine weitere Kontraktion auslöst.

Auch die peristaltische Welle des Meerschweinchendünndarmes kann ohne Nerven- oder Muskelleitung in normaler Weise abwärts laufen. Wird die Muskulatur in der Mitte des ausgeschnittenen und eingespannten Darmstückes durch eine mehrere Minuten lang ange-

1) W. B. Cannon, The nature of gastric peristalsis. American Journal of Physiology Bd. 29, 1911—12, S. 250.

legte Péansche Klemmpinzette durchquetscht — da bei geeigneter Druckstärke nur die Serosa erhalten bleibt, wird der Darm an der gequetschten Stelle durchsichtig und der Effekt kenntlich —, so läuft bei der Dehnung die peristaltische Welle vom stomachalwärts gelegenen Ende an das cöcalwärts gelegene Ende, durch die sich nicht mit kontrahierende blockierte Stelle nicht sichtbar aufgehalten oder beeinflußt. Daß es physikalische Ursachen sind, die das Fortlaufen der Welle von der einen Darmhälfte auf die andere bewirken, ergibt sich bei etwas anderer Anordnung. Wird nämlich die Quetschungsstelle nicht in die Mitte des Darmstückes, sondern weiter gegen das stomachalwärts gerichtete Ende hin angelegt, so ist nicht selten zu beobachten, daß die Welle am unteren Rande des gequetschten Ringes, also am stomachalwärts gelegenen Ende des unteren Darmabschnittes, beginnt. Denn da dies Stück länger ist als das obere, wird sich bei der Dehnung hier mehr Tonus ansammeln, so daß der peristaltische Schwellenwert geringer ist, als in dem oberen, kleineren Darmabschnitt. Sobald aber die Kontraktion im unteren Abschnitt etwas stärker geworden ist, beginnt nun im oberen Stück eine Welle. Sie ist zweifellos durch die Drucksteigerung, die bei der Kontraktion der Ringmuskeln des unteren Darmabschnittes ausgelöst wird, entstanden.

Der Ablauf der Dünndarmperistaltik kann also ebenso wie das Fortschreiten der Magenperistaltik ohne nervöse oder muskuläre Nervenleitung vor sich gehen: durch die am stomachalwärts gelegenen Ende einsetzende Ringmuskelkontraktion kommt es zu einem Dehnungszuwachs der unterhalb gelegenen Muskelringe, so daß deren peristaltischer Schwellenwert, der wegen der geringeren Tonusansammlung etwas niedriger war, als am Entstehungsort der Peristaltik, überschritten wird.

4. Dehnungsperistaltik am ausgeschnittenen Dünndarm anderer Säugetiere.

Am Kaninchen-, Katzen- und Hundedünndarm läßt sich der peristaltische Reflex mit der beschriebenen Versuchsanordnung nicht annähernd so sicher auslösen, wie am nie versagenden Meerschweinchendünndarm. Die relativ günstigsten Ergebnisse erhielt ich mit Kaninchendünndarm, über den auch einige unser Thema berührende Angaben in der Literatur zu finden sind.

Lüderitz[1]) spritzte in den Dünndarm von Kaninchen, die in 0,6 $^0/_0$ ige Kochsalzlösung gesenkt worden waren, Flüssigkeit ein, und

1) C. Lüderitz, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Darmperistaltik. Virchows Archiv für patholog. Anatomie Bd. 118, 1889, S. 19.

bemerkte, daß »eine rasch geschehende Füllung mit an sich reizlosem Inhalt als motorischer Reiz wirken kann«. Die Bewegungen steigerten sich, ebenso auch bei Dehnung eines eingeführten Gummiballons, in den meisten Fällen bis zur energischen Austreibung des Inhaltes. Ebensowenig wie Lüderitz untersuchte Raiser[1]) in gleichen Versuchen den Einfluß wechselnder Dehnungsgeschwindigkeit. Hotz[2]) erhielt am eventrierten, in physiologischer Kochsalzlösung schwimmenden Kaninchendünndarm bei Eindrücken von Darminhalt vermehrte Pendelbewegungen, während Einspritzung von Kochsalzlösung in die Darmschlinge keine regelmäßigen Bewegungsveränderungen verursachte und Lufteinblasen keine Peristaltik erzeugte.

Im Interesse der Materialökonomie habe ich mich auf die Feststellung beschränkt, daß am isolierten Kaninchendünndarm auf Dehnung durch zunehmende Innenbelastung in der Regel peristaltische Wellen auftreten, wie sie in der Fig. 15, 17 u. a. wiedergegeben sind. Sie sind ziemlich regelmäßig in der Frequenz, und die Fußpunkte der Volumenkurve liegen auf gerader Linie: d. h. spontane Tonusschwankungen der Ringmuskulatur treten nicht auf. Zum Unterschied gegen den Meerschweinchendünndarm ist die Tätigkeit der Längsmuskulatur während der Peristaltik keine so typische; meist waren die Ausschläge der Längsmuskeln während der Peristaltik gehemmt. Ein weiterer Unterschied liegt darin, daß die Peristaltik auch bei lange andauernder Dehnung nicht ermüdet.

Sehr unsichere Ergebnisse hatten orientierende Versuche am Katzendarm. Abgesehen von spärlichen Angaben über das Verhalten des Katzendickdarmes bei Einspritzen von Flüssigkeit oder Steigerung des Innendruckes (bei Elliot und Barclay-Smith[3]), Cannon[4]) und Lyman[5])) fand ich nur die Versuche von Magnus[6]), der ausgeschnittene Dünndarmstücken mit steigendem Innendruck belastete und nur gelegentlich eine Zunahme der Kontraktionshöhen der Längsmuskulatur beobachtete; ob Peristaltik eintrat, ist nicht gesagt.

1) Th. Raiser, Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Dissert., Gießen 1895.

2) G. Hotz, Beiträge zur Pathologie der Darmbewegungen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 20, 1909.

3) T. R. Elliot und E. Barclay-Smith, Antiperistalsis and other muscular activities of the colon. Journal of Physiology Bd. 31, 1904, S. 272.

4) W. B. Cannon, The relation of tonus to antiperistalsis in the colon American Journal of Physiology Bd. 29, 1911—12, S. 238.

5) H. Lyman, The receptive relaxation of the colon. Ebenda Bd. 32, 1913, S. 61.

6) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. I. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 102, 1904, S. 123.

Der ausgeschnittene Katzendarm neigt bekanntlich zu starken Tonusschwankungen der Längsmuskeln; noch stärker als in diesen schwankt der Tonus in den Ringmuskeln. Sehr häufig ist er trotz vorsichtiger Herausnahme des Darmes so hoch, daß selbst bei hohem Innendruck minutenlang so gut wie keine Flüssigkeit einströmt, während das Nachbarstück glatt dehnbar sein kann. Dazu treten die Übersichtlichkeit des Experimentes sehr störende, spontane, langgezogene Tonuswellen auf, so daß nur wenige Versuche verwendbar waren und gute peristaltische Wellen zeigten.

Wegen der eigenartigen endogenen Tonusschwankungen des Katzendünndarmes dürfen m. E. die an diesem Präparat gewonnenen Ergebnisse nur mit großer Vorsicht verallgemeinert werden.

Etwas bessere Resultate gaben Dünndarmstücken von jungen Hunden (ich habe nur einige Wochen alte Tiere zur Verfügung gehabt). Die Präparate füllten sich bei Steigerung des Innendruckes viel regelmäßiger als die Katzendärme, trotzdem traten ausgesprochene, abwärts laufende Wellen nur in der Hälfte der Fälle auf. Die Peristaltik zeigte nicht das charakteristische Verhalten der Meerschweinchendünndarmperistaltik, sondern sie glich trägen, abwärts laufenden, erst zu-, dann abnehmenden Tonusschwankungen der Ringmuskeln, während die Längsmuskeln keine typische Beteiligung erkennen ließen.

Zur näheren Analyse des Zustandekommens der Peristaltik der größeren Säugetiere wird man wohl besser am normal durchbluteten Darm arbeiten; ich hatte den Eindruck, als ob die mangelhafte Sauerstoffversorgung der Ringmuskeln ausgeschnittener Präparate durch die dicke Längsmuskelschicht hindurch an dem inkonstanten Verhalten gegen Dehnung schuld ist. Wesensunterschiede scheinen mir nicht vorhanden zu sein: ist doch Cannon durch seine Versuche am Katzendarm zu dem gleichen prinzipiellen Ergebnis gelangt, wie ich am Meerschweinchendarm — trotz der starken Verschiedenheiten der Funktion dieser Darmarten nach der Herausnahme aus dem Körper.

5. Pharmakologische Versuche über die Peristaltik des ausgeschnittenen Meerschweinchendünndarmes, und vergleichende pharmakologische Versuche an den Dünndärmen verschiedener Säugetiere.

Die bisherigen Versuche führten uns zu dem Satz, daß der peristaltische Schwellenwert der Dehnung bei linear anwachsender Dehnungslast von dem Widerstand abhängig ist, den die Ringmuskulatur des Dünndarmes dem Zuwachs der Dehnungslast entgegensetzt

(= Sperrung, Bremsung). Dieser Widerstand ist eine variable Größe, abhängig vom Tonuszustand des Muskels.

Danach müssen alle Eingriffe, die den Tonus des Muskels ändern, auch den peristaltischen Schwellenwert verschieben; ist durch Tonuszunahme die Widerstandskraft gegen die Dehnung vergrößert, muß die Peristaltik bei geringem Längenzuwachs des Ringmuskels auftreten, wird umgekehrt durch Tonusverlust die Widerstandskraft gebrochen, so kann die Peristaltik erst spät auftreten und muß schließlich ganz verschwinden.

Die Pharmakologie der Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes vereinfacht sich also zu einer Pharmakologie des Ringmuskeltonus, wie in den folgenden Versuchen durch experimentelle Belege gezeigt werden soll.

Die kausale Verknüpfung zwischen Tonus und peristaltischer Schwelle tritt besonders klar bei Eingriffen in die physikalischen Eigenschaften der Zellumgebung in Erscheinung, nämlich bei Verschiebungen des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Zellinhalt und -umgebung.

A. Einfluß von Hyper- und Hypotonie auf Tonus und Peristaltik.

Daß der Dünndarm auf Vermehrung des osmotischen Druckes seiner Zellumgebung mit starken Erregungserscheinungen antwortet, ist häufig beobachtet. Lüderitz[1]) erhielt am Kaninchendünndarm in situ, sowohl nach Bepinselung der Serosa mit 10%iger Kochsalzlösung wie nach Einspritzung konzentrierter NaCl-Lösung in das Lumen Erregungen der Ringmuskulatur (von hier nicht näher zu diskutierender Art). Die schnelle Fortbeförderung hypertonischer, in den Darm eingespritzter NaCl-Lösungen beobachtete auch Spitzer[2]), und es scheint mir die Annahme berechtigt zu sein, daß der zuerst von Nothnagel[3]) angegebene Kochsalzkrystallreiz dadurch die Darmmuskulatur erregt, daß durch den auf die Serosa gebrachten Salzkrystall Wasser entzogen wird. Über die hohe Empfindlichkeit des Darmes gegen Hypertonie des Blutes geben Angaben bei Reid[4]) eine Vorstellung: er sah bei Hunden eine peristaltische Wirkung, wenn

1) C. Lüderitz, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Darmperistaltik. Virchows Archiv für pathologische Anatomie Bd. 122, 1890, S. 1.

2) W. Spitzer, Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Ebenda Bd. 123, 1891, S. 593.

3) H. Nothnagel, Zur chemischen Reizung der glatten Muskeln; zugleich als Beitrag zur Physiologie des Darmes. Ebenda Bd. 88, 1882, S. 1.

4) E. W. Reid, Intestinal absorption of solutions. Journal of Physiology Bd. 28, 1902, S. 241.

durch Einfließen hypertonischer NaCl-Lösung der Kochsalzgehalt des Blutes von etwa 0,6 % (normal) auf etwas über 0,7 % gesteigert worden war. Dagegen ist Hypertonie des Darminhaltes unwirksamer. Tyrode[1]) konnte bei Durchspülen des Darminnern mit 6 %iger Kochsalzlösung keine Erregung beobachten, doch hat sowohl de Heer[2]) schon bei geringerer Hypertonie am Kaninchendarm, wie Gayda[3]) am Igeldarm (zweifach isotone Kochsalzlösung) Zunahme der Bewegungen und Tonusanstieg erhalten. In einigen eigenen Versuchen am ausgeschnittenen Kaninchendünndarm wirkte 5 %ige Kochsalzlösung von der Schleimhaut aus noch sicher erregend, 3 %ige dagegen schon unsicher.

Gibt man zu 150 ccm normaler Tyrodelösung 2—4 ccm 20fach konzentrierter Tyrodelösung hinzu, so wird der Tonus der Ringmuskeln des Meerschweinchendünndarmes (auf die Längsmuskeln habe ich nicht geachtet) nach wenigen Minuten erhöht, d. h. bei gleicher Dehnungslast ist der Darm schlechter gefüllt, als in normaler Tyrodelösung, und gleichzeitig tritt die erste Peristaltik viel früher ein. Fig. 10 zeigt bei einem Vergleich der ersten mit der letzten Kurve den sehr erheblichen Einfluß einer Eindickung der Tyrodelösung von 100 Teilen auf etwa 65 Teile; auch die Salzkonzentrationszunahme von 100 auf 80 ist noch stark wirksam, die Grenzkonzentrationsverschiebung habe ich nicht aufgesucht. Durch Zusatz von destilliertem Wasser ist die geschilderte Hypertoniewirkung glatt reversibel. Bei noch etwas stärkerer Eindickung, als in der Abbildung wiedergegeben wurde, z. B. von 100 auf 60, wird der Ringmuskeltonus so stark vermehrt, daß auch bei hohem Dehnungsdruck so gut wie keine Lösung mehr einfließt (tonischer Spasmus).

Die tonussteigernde Wirkung der Hypertonie wird die abführende Wirkung salinischer Abführmittel unter bestimmten Bedingungen unterstützen können. Wenn nämlich die Salze in wenig Wasser gelöst gegeben werden, wird die hypertone Lösung zunächst vom Lumen aus tonussteigernd wirken. Allmählich entzieht sie dann dem Blut so viel Flüssigkeit, daß das Blut eingedickt wird. Hay[4]) gibt an, daß die Zahl der Erythrocyten bei einer Versuchsperson, die 21,3 g krystallinisches Natriumsulfat mit 85 ccm Wasser

1) M. V. Tyrode, The mode of action of some purgative salts. Archives internation. de Pharmacodyn. et de Thérapie Bd. 20, 1910, S. 205.

2) J. L. de Heer, Zur Theorie der abführenden Wirkung von Magnesiumsulfat. Ebenda Bd. 21, 1911, S. 1.

3) T. Gayda, Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 151, 1913, S. 407.

4) M. Hay, The action of saline cathartics. Journal of Anatomy and Physiology Bd. 16, 1882, S. 430.

einnahm, in 75 Minuten von 5 200 000 auf 6 790 000 anstieg, die Blutmenge sank also auf etwa 74 % des Normalwertes ab. Da mit dem entzogenen Wasser nur sehr wenig Salze in den Darm übergehen, war in diesem Versuche der osmotische Druck des Blutes zweifellos erheblich gesteigert, so daß der Darmmuskeltonus erhöht sein muß und bei gleichem Dehnungszuwachs die Peristaltik früher erfolgen muß.

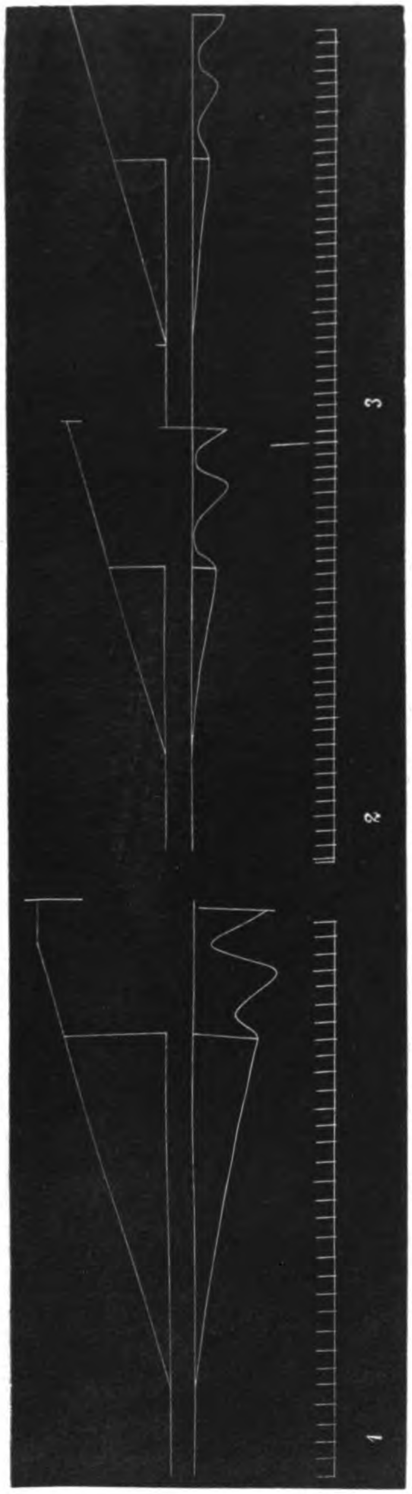
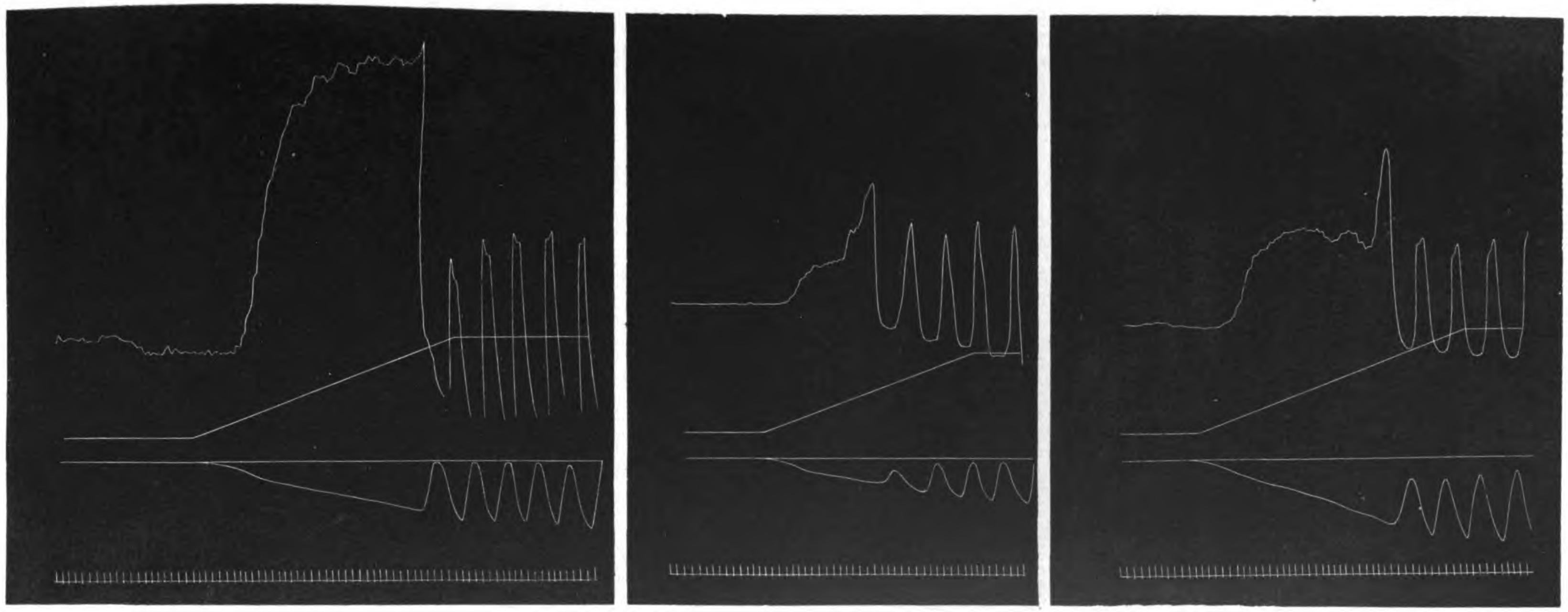


Fig. 10. Einfluß der Hypertonie auf den Tonus der Ringmuskulatur und die Peristaltik.
1 11,00 Uhr: Normale Kurve des in 150 ccm Tyrodelösung hängenden Darmes.
2 11,06 Uhr: Kurve nach Zugabe von 4 ccm 20facher Tyrodelösung (je 2 ccm 11,01 und 11,05 Uhr).
3 11,08 Uhr: Nochmalige Prüfung in der gleichen hypertonischen Lösung.
Geschwindigkeit des Druckanstieges stets 1 mm in 1 Sekunde.

In nicht hypertonischer Lösung können die salinischen Abführmittel natürlich keine Tonussteigerung bewirken, denn sie lassen die Zahl der Erythrocyten unverändert.

Vermindert man den osmotischen Druck der Zellumgebung durch Zugabe von reinem Wasser, so wird der Darmtonus und seine Peristaltik nicht umgekehrt beeinflußt, wie bei Hypertonie, sondern es erfolgt wieder eine starke Tonuszunahme der Ringmuskeln und ein Näherrücken des Peristaltikbeginnes an den Dehnungsbeginn. Ob das Tonusminimum genau bei dem osmotischen Druck der Tyrodelösung liegt, oder ob der Tonus durch geringe Verschiebungen des osmotischen Druckes zunächst noch etwas erniedrigt werden kann, wurde nicht untersucht. Der Tonus und der peristaltische Schwellenwert ist gegen Hypotonie sehr empfindlich, eine Verdünnung der Normalsalz-



1 2 3

Fig. 11. Einfluß der Hypotonie auf das Verhalten der Längsmuskulatur, den Ringmuskeltonus und die Peristaltik bei Dehnung.

1 4,59 Uhr: Normale Kurve des in 250 ccm Tyrodelösung hängenden Darmes.
2 5,11 Uhr: Kurve 8 Minuten nach Ersatz von $1/5$ der Tyrodelösung durch destilliertes Wasser.
3 5,24 Uhr: Kurve 8 Minuten nach Wiederherstellung der Isotonie durch Zusatz der berechneten Menge 20fach konzentrierter Tyrodelözung.

Die Geschwindigkeit des Druckanstieges betrug stets 1 mm in 2 Sekunden.

konzentration im Verhältnis 100:125 ist deutlich wirksam, der Einfluß einer Verdünnung im Verhältnis 100:150 ist in Fig. 11 wiedergegeben, aus ihr ist auch zu sehen, daß die Wirkung durch Zugabe der fehlenden Salzmenge wieder rückgängig gemacht werden kann. (Die vorbereitende Längsmuskelkontraktion wird durch die Verwässerung der Salzlösung abgeschwächt, auch diese Wirkung ist reversibel; in dem auf Fig. 11 gezeigten Fall war bei einer vierten, nicht wiedergegebenen Dehnung die Längsmuskelkontraktion ebenso stark wie vor dem Eingriff.)

Die Erregbarkeitssteigerung der Dünndarmringmuskulatur sowohl durch Hypertonie wie durch Hypotonie ist überraschend, denn nach Meek[1]) wird die Erregbarkeit des quergestreiften Muskels (Froschgastrocnemius) nur durch Hypotonie gesteigert, durch Hypertonie dagegen gesenkt, und der Uterus des Meerschweinchens reagiert nur in hypotonischen Lösungen auf tonussteigernde Einwirkungen stärker als in isotonischen, während Hypertonie der Umgebung die Höhe der Ausschläge vermindert (Dale[2])).

B. Einfluß von Giften (Pilokarpin, Physostigmin, Nikotin) auf Tonus und Peristaltik.

Die geschilderte Verkettung von Tonus und peristaltischem Schwellenwert bei Dehnung sei nun noch an einer Reihe von Darmgiften gezeigt.

Pilokarpin.

Da die früheren Versuche über die Wirkung dieses Alkaloides auf die Bewegungen des Säugetierdünndarmes stets das übereinstimmende Ergebnis hatten, daß alle drei Bewegungsformen: die Pendelbewegungen, der Tonus wie die Peristaltik gleichsinnig beeinflußt, gefördert werden, sehe ich von einer ausführlichen Wiedergabe derselben ab. Der Meerschweinchendarm nimmt gegen Pilokarpin keine Ausnahmestellung ein. Wird zur Tyrodelösung so viel Pilokarpinhydrochlorid zugesetzt, daß die Lösung 1 : 100 Millionen bis 1 : 1 Million beträgt, so wächst die Höhe der Pendelbewegungen der Längsmuskulatur, ihr Tonus steigt (bei diesen Grenzkonzentrationen übrigens meist recht unbedeutend), und wenn nun der Darm unter linear ansteigendem Druck gefüllt wird, so zeigt sich eine schlechtere Dehnbarkeit, also ein Ansteigen des Ringmuskeltonus, und der

1) W. J. Meek, The influence of osmotic pressure on the irritability of skeletal muscle. American Journal of Physiology Bd. 17, 1906, S. 8.

2) H. H. Dale, The effect of varying tonicity on the anaphylactic and other reactions of plain muscle. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics Bd. 4, 1912, S. 517.

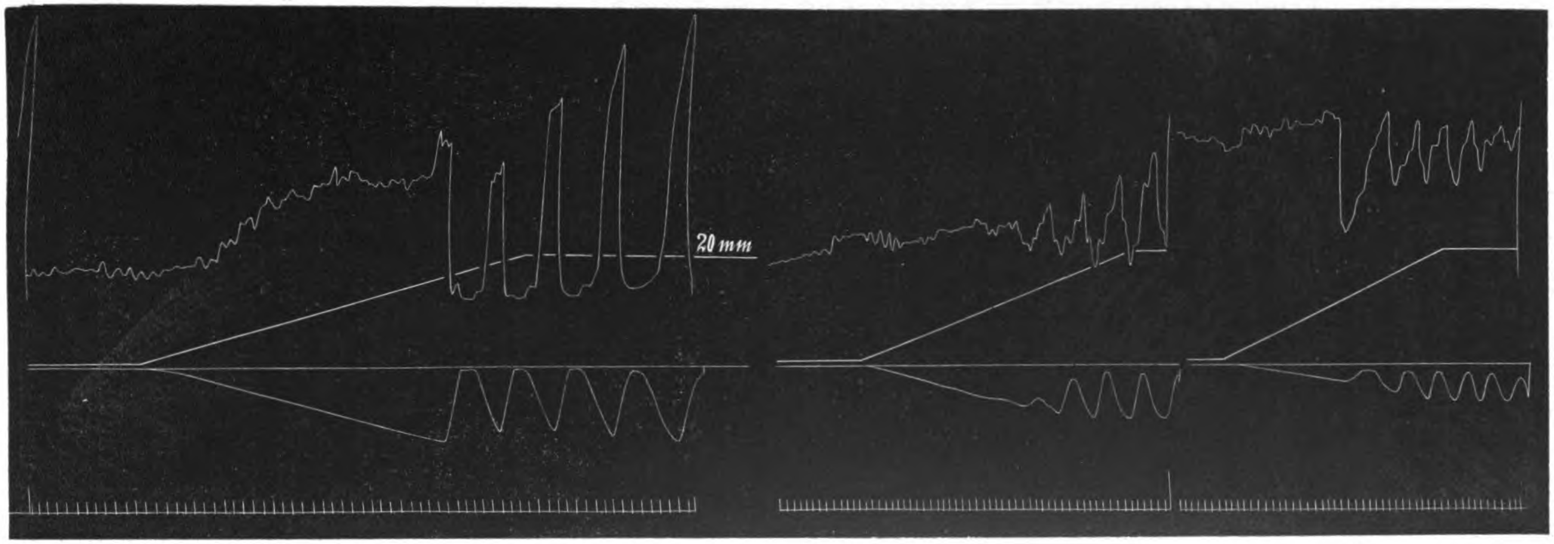


Fig. 12. Wirkung des **Pilokarpins** auf die Längsmuskulatur, den Ringmuskeltonus und die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.

1 3,43 Uhr: Normale Kurve.
2 3,51 Uhr: $\frac{1}{2}$ Minute nach Pilokarpinhydrochloridzusatz, Konzentration = 1 : 1 000 000.
3 3,54 Uhr: $3\frac{1}{2}$ » » » » = 1 : 1 000 000.

(Die Verschlechterung der Dehnbarkeit durch das Pilokarpin würde noch deutlicher sein, wenn der Gang des Kymographions bei *2* nicht langsamer wäre als bei *1*.)

verminderten Dehnbarkeit entsprechend rückt der peristaltische Schwellenwert auf niedere Druckhöhen (Fig. 12). Dabei läuft die peristaltische Welle in gleich geordneter Weise vom stomachalen zum cöcalen Ende ab, ganz wie am unvergifteten Darm. Bei höheren Konzentrationen, 1 : 200000 oder 1 : 100000, wird der peristaltische Mechanismus gestört; der Ringmuskeltonus ist so stark gesteigert, daß bei der geringsten Dehnung ein tonischer Verschluß des Darmrohres eintritt, zunächst vorwiegend am stomachalen Ende, schließlich aber wahllos über das ganze Stück verteilt. Die tonischen Ringe wandern noch, aber nicht mehr rein cöcalwärts, sondern ungeordnet, bis endlich sogar der ungedehnte Darm durch viele tiefe Schnürfurchen Rosenkranzgestalt annimmt.

So bestätigt das Experiment mit vorsichtigem Pilokarpinzusatz das bei physikalischen Eingriffen abgeleitete Gesetz. Wie bei Beschleunigung des Druckanstieges und bei Störung des osmotischen Gleichgewichts macht der chemische Reiz eine Zunahme des Widerstandes, den die Ringmuskulatur der dehnenden Kraft entgegensetzt, mit gleichzeitiger proportionaler Verringerung des peristaltischen Schwellenwertes.

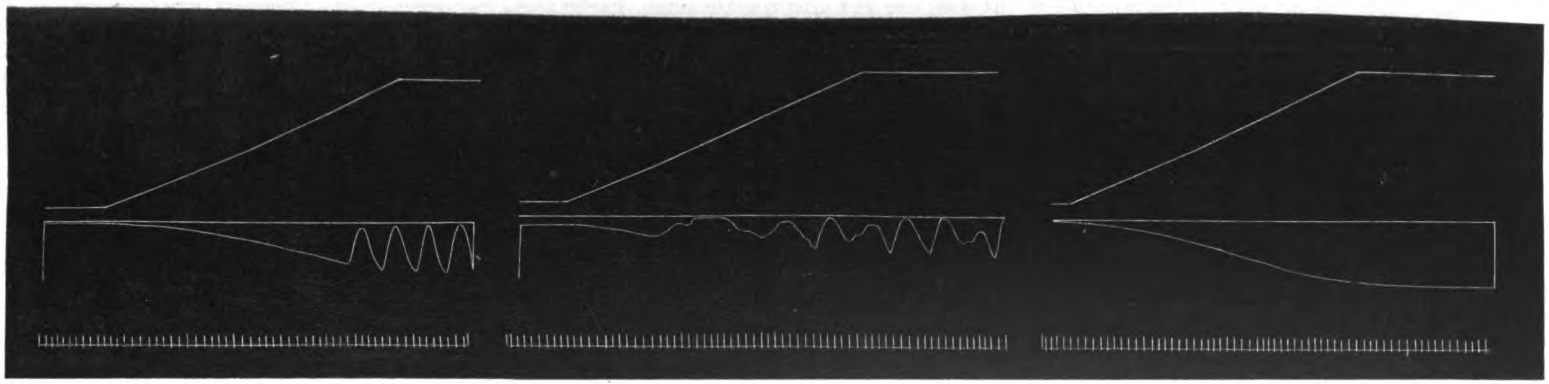
Atropin wirkt antagonistisch gegen diese Pilokarpinwirkung; es stellt aber, wie schon hier kurz bemerkt sei, nicht nur den normalen Ausgangstonus wieder her, sondern vermindert den Ringmuskeltonus weit unter die Anfangsgröße — welche Folgen dies auf die Peristaltik hat, wird später zu erörtern sein.

Physostigmin.

In keinem wesentlichen Punkt weicht die Physostigminwirkung auf den Meerschweinchendünndarm von der Pilokarpinwirkung ab. Doch scheint die Wirksamkeit eine etwas höhere zu sein und die Neigung der peristaltischen Welle, aus der glatten Ordnung in wahllos wandernde tonische Ringspasmen zu fallen, größer zu sein. Für die Grenzkonzentrationen ist indessen die Abhängigkeit von Ringmuskeltonus und peristaltischem Schwellenwert sicher nachzuweisen. Atropin wirkt ebenfalls antagonistisch (Fig. 13).

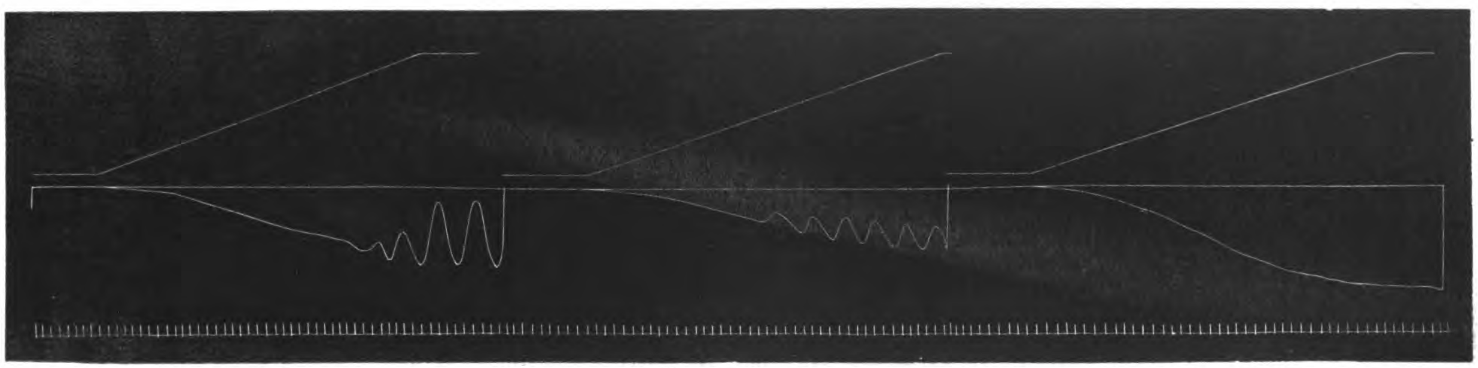
Nikotin.

Die Versuche mit Nikotin am Meerschweinchendarm zeigen die Abhängigkeit des peristaltischen Schwellenwertes vom Ringmuskeltonus infolge einer erregenden und hemmenden Doppelwirkung sehr sinnfällig.



1 2 3

Fig. 13. Wirkung des Physostigmins auf den Ringmuskeltonus und die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.
1 5,05 Uhr: Normale Kurve.
2 5,08 Uhr: 2 Minuten nach Zusatz von Physostigm. salicyl., Konzentration = 1 : 10 000 000.
3 5,11 Uhr: 1½ Minute nach Zusatz von Atropin. sulfur., Konzentration = 1 : 100 000 zu der Physostigminlösung.



1 2 3

Fig. 14. Wirkung des Nikotins auf den Ringmuskeltonus und die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.
1 4,36 Uhr: Normale Kurve.
2 4,38 Uhr: 1¼ Minute nach Zusatz von Nikotin, Konzentration = 1 : 400 000, (mit HCl neutralisiert): Steigerung der Erregbarkeit.
3 4,40 Uhr: 3¼ Minute nach dem Nikotinzusatz: Lähmung.

Die Wirkung des Nikotins auf die Darmmuskulatur von Hund, Katze und Kaninchen ist vielfach untersucht. Am überlebenden, künstlich durchströmten Kaninchendarm — ich übergehe frühere und spätere Versuche, bei denen nicht rein peripher ausgelöste Darmwirkungen beschrieben wurden — sah Salvioli[1]) auf Nikotin 1 : 25000 eine heftige Erregung der Bewegungen, die auf stärkere Konzentrationen zu tetanischer Zusammenziehung der Ringmuskeln sich steigerten. Die Pendelbewegungen der drei genannten Darmarten werden nach Langley und Magnus[2]), Magnus[3]), Kreß[4]) und Hirz[5]) vor der Erregung ziemlich regelmäßig für kurze Zeit gehemmt, wie Dixon[6]) nach Versuchen an Katzen annimmt, infolge peripherer sympathischer Reizwirkung, da die Hemmung nach Apokodein, dem peripher-sympathischen Lähmer, ausbleibt. Aber eine endgültige Lähmung der Pendelbewegungen des Katzendarmes bewirken selbst sehr starke Nikotinkonzentrationen nicht (15 mg : 200 ccm, Magnus) und am Hundedarm sind zur Lähmung extreme Lösungen nötig (Kreß, Lösung 1 : 4000, wie es scheint, der Base!). Eine wenig beachtete Angabe von Bayliss und Starling[7]), die Magnus[3]) bestätigte, weist nun darauf hin, daß sich der peristaltische Reflex bei Hunden und Katzen ganz anders als die niedere Bewegungsart, die Pendelbewegung, verhält: der Reflex wird durch Nikotin unterdrückt.

Die Nikotinwirkung auf die Längsmuskeln des Meerschweinchendünndarmes besteht in einer erheblichen Verkürzung, die rasch und ohne primäre Hemmung auftritt und rasch abklingt, so daß der Darm bei Schwellenwerten nach weniger als 1 Minute wieder normale Pendelbewegungen zeigt. Viel deutlicher äußert sich die Nikotin-

---

1) G. Salvioli, Eine neue Methode für die Untersuchungen der Funktionen des Dünndarmes. Archiv für Physiologie 1880. Supplement S. 95.

2) J. N. Langley und R. Magnus, Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative sections of the mesenteric nerves. Journ. of Physiol. Bd. 33. 1905—06, S. 34.

3) R. Magnus, Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendünndarm. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 108, 1905, S. 1.

4) K. Kreß, Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Ebenda Bd. 109, 1905, S. 608.

5) Otto Hirz, Untersuchungen am überlebenden Darm, mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakol. Bd. 74, 1913, S. 318.

6) W. E. Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special reference to the alcaloid Apokodeine. Journ. of Physiol. Bd. 30, 1904, S. 97.

7) W. M. Bayliss und E. H. Starling, The movements and innervation of the small intestine. Ebenda Bd. 24, 1899, S. 99.

wirkung auf den Ringmuskeltonus und die Peristaltik. Schon von 1 : 10 Millionen ab, sehr deutlich bei 1 : 500000 wird, wie die Fig. 14 zeigt, der Tonus zunächst vermehrt und gleichzeitig erscheint die Peristaltik viel früher, d. h. bei viel geringerer Darmfüllung als in der normalen Periode. Nach einigen Minuten ändert sich das Bild: jetzt nimmt der Tonus mehr und mehr ab, und entsprechend dem Tonusverlust verzögert sich der Eintritt der ersten peristaltischen Welle, bis der Darm schließlich überhaupt keine peristaltischen Wellen mehr zustande bringt. Dabei sind jedoch die Pendelbewegungen nicht gelähmt, sie können bei der Dehnung an der Ringmuskulatur sogar stärker ausgeprägt sein, als normalerweise, so daß der Inhalt des Darmes hin und her geworfen wird. Dieses nur in manchen Fällen sichtbare Wogen — meist sind keine Verschiebungen des Darminhaltes erkennbar — tritt wahllos und ungeordnet, bald an den Enden, bald in der Mitte des Darmes auf: ein zwangmäßiges Wandern von Wellen ist auch nicht mehr andeutungsweise erhalten.

Pilokarpin durchbricht die durch vorsichtige Nikotinvergiftung verursachte Lähmung der Peristaltik: der Tonus der Ringmuskulatur steigt und es erscheinen wieder echte, afterwärts laufende peristaltische Wellen, die durch Nikotin gelöste Bremse der Ringmuskeln wird durch Pilokarpin wieder angezogen, so daß die geordnete Entleerung wieder ermöglicht ist.

C. Wirkung des Kokains, Atropins und der Opiumalkaloide.

Nach diesen Beispielen würde es unnötig sein, die mit weiteren Alkaloiden erzielten Ergebnisse ausführlich darzustellen; denn sie zeigen alle die gleiche Abhängigkeit von Peristaltik und Ringmuskeltonus. Aber während die bisher genannten drei Alkaloide auf den Meerschweinchendarm nicht wesentlich anders wirken als auf die zu den früheren Untersuchungen herangezogenen Säugetierarten, bringen die folgenden Versuche mit anderen Alkaloiden unerwartete Aufklärung über therapeutisch längst nutzbar gemachte, von der experimentellen Pharmakologie aber meines Erachtens nicht erklärte Darmwirkungen.

Die theoretischen Grundlagen der Arzneibehandlung fußen auf dem Tierexperiment; das am Tier als Gesetz Erkannte, wird auf den Menschen übertragen. Da die pharmakologische Forschung nachweisen konnte, daß in der Regel das an einer höheren Tiergattung gefundene Gesetz für die ganze höhere Tierreihe allgemeingültig ist, besteht zweifellos die vollste Berechtigung zu Analogie-

schlüssen auf den Menschen — die Ausnahmen sind zu selten, um die Berechtigung zu erschüttern.

Während also in der Regel das strukturell gleich gefügte Organ in der ganzen Warmblüterreihe, ja oft noch bei kaltblütigen Wirbeltieren und selbst wirbellosen Tieren gegen pharmakologische Eingriffe gleich reagiert, wird sich in der Folge zeigen lassen, daß die glatte Muskulatur des Darmkanales eine prinzipielle, bisher fast ganz übersehene Sonderstellung einnimmt. Nahe verwandte Säugetiere lassen trotz prinzipiell gleicher morphologischer Beschaffenheit des Darmgewebes ein qualitativ vollkommen verschiedenes Verhalten des Darmes gegen pharmakologische Eingriffe erkennen. Diese Tatsache wird uns in Zukunft veranlassen müssen, das Tierexperiment mit großer Vorsicht und Zurückhaltung zur Erklärung der therapeutischen Wirkung am Darm angreifender Arzneimittel heranzuziehen und stets durch vergleichende pharmakologische Untersuchungen nachzuforschen, ob das Verhalten der Darmmuskulatur gegen ein Gift oder Heilmittel überhaupt einem Gesetze folgt.

Ich glaube, daß die Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte zusammen mit den Wirkungen, die einige therapeutisch verwendete Darmalkaloide am Meerschweinchendarm zeigen, unsere Anschauungen über die Theorie der Darmwirkung mehrerer Alkaloide in wesentlichen Punkten ändern wird.

Als erstes Beispiel für ein Alkaloid, das auf den Darm verschiedener Säugetiere ganz verschieden einwirkt, sei das

Kokain

erwähnt. Schon bei der ersten ausführlichen pharmakologischen Arbeit über die Wirkungen des Kokains beobachtete von Anrep[1]) an verschiedenen Säugetieren darmerregende Eigenschaften. Er scheint diese Erregung, ebenso wie die auf große Dosen folgende Lähmung jedoch als abhängig von Gefäßwirkungen gehalten zu haben. Neuerdings wurde indessen von Kuroda[2]) nachgewiesen, daß auch der ausgeschnittene Kaninchendarm auf Kokain (1:250000) starke Förderung der Pendelbewegungen und des Tonus zeigt; bei hohen Konzentrationen (1:150000 bis 1:10000) trat Lähmung und Stillstand ein. Ebenso wird das Pendeln des Hundedünndarmes bei

1) B. von Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokain. Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 21, 1880, S. 38.

2) M. Kuroda, On the action of Cocaine. Journal of Pharmacol. and experim. Therap. Bd. 7, 1915, S. 423.

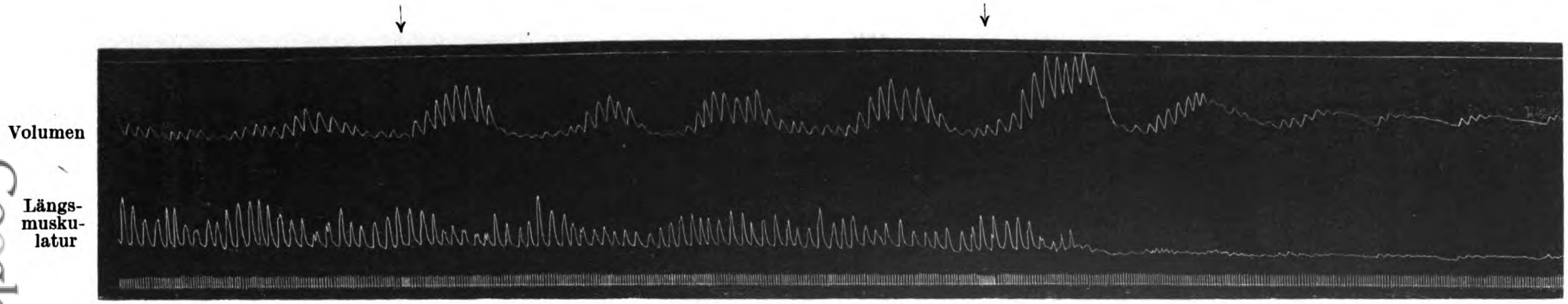
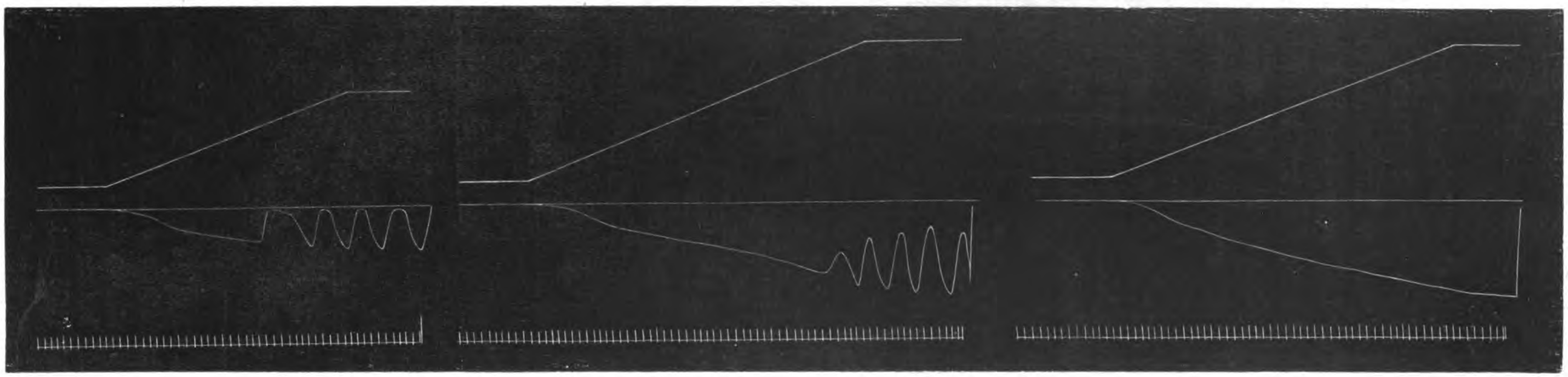


Fig. 15. Wirkung von Kokain auf den peristaltisch tätigen Kaninchendünndarm. (Innendruck = 20 mm.)
Erste Marke: Kokainhydrochloridzusatz, so daß die Konzentration = 1 : 1 000 000 beträgt.
Zweite Marke: Erneuter Kokainhydrochloridzusatz bis zur Konzentration = 1 : 10 000.
Die oberste Linie bezeichnet das Darmvolumen 0.



1   *2*   *3*

Fig. 16. Wirkung von Kokain auf den Ringmuskeltonus und die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.
1 12,30 Uhr: Normale Kurve.
2 12,33 Uhr: 1 Minute nach Zusatz von Kokainhydrochlorid, Konzentration = 1 : 50 000.
3 12,37 Uhr: 5 Minuten » » » » » = 1 : 50 000.

Aufpinseln von Kokainlösungen auf die Serosa des Darmes unter Tonusanstieg zunächst erregt (Bayliss und Starling[1]), Langley und Magnus[2]).

Der Einfluß des Kokains auf den peristaltischen Reflex wurde nur von Bayliss und Starling untersucht; sie fanden nach Bepinseln der Serosa des Hundedünndarmes durch sehr starke ($2^1/_2$%ige) Lösungen eine Lähmung des Reflexes.

Die Peristaltik des unter Innendruck stehenden Kaninchendünndarmes wurde in meinen Versuchen schon durch 1 : 1 Million Kokainhydrochlorid sehr erheblich gefördert (auch nach vorherigem Atropinzusatz!), und die schließlich lähmenden hohen Konzentrationen 1 : 20000 bis 1 : 10000 führen zunächst zu einer starken Peristaltikanregung (Fig. 15). Ähnlich verhielt sich der gedehnte, peristaltisch tätige ausgeschnittene Hundedarm: 1 : 100000 und 1 : 200000 erregten die Peristaltik, und 1 : 25000 lähmte erst nach anfänglicher starker Förderung.

Der Meerschweinchendünndarm wird hingegen durch Kokain in keiner Konzentration gefördert. 1 : 100000 und stärkere Lösungen bewirken am Längsmuskel einen Tonusabfall mit Verringerung der Pendelbewegungen, ohne diese stets ganz zu unterdrücken, und der Darm füllt sich bei linear ansteigender Belastung nach Kokain stärker als normalerweise, dabei rückt die peristaltische Schwelle nach einem höheren Füllungsvolumen zu. Schließlich fällt jede Peristaltik fort, und der gedehnte Ringmuskel zeigt, jedoch nicht regelmäßig, rasch und regellos ablaufende Pendelzuckungen. Die völlige Lähmung der Peristaltik wird schon durch 1 : 100000 in etwa 10 Minuten erreicht (Fig. 16).

Gleich wesentliche Unterschiede ergeben sich bei der Einwirkung von

Atropin

auf den Darm von Hund, Katze und Kaninchen auf der einen und auf den Darm des Meerschweinchens auf der anderen Seite. Ein Überblick über die an den größeren Laboratoriumstieren gewonnenen Ergebnisse wird zeigen, wie unsicher die Grundlagen für die Theorie der therapeutischen Atropinwirkung am Darm sind.

---

1) W. M. Bayliss und E. H. Starling, The movements and innervation of the small intestine. Journal of Physiol. Bd. 24, 1899, S. 99.

2) J. N. Langley und R. Magnus, Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. Ebenda Bd. 33, 1905—06, S. 34.

Im Gegensatz zu den Vagusinnervationen des Herzens, der Pupille, der Speicheldrüse usw. wird die Vagusperipherie im Darme des Hundes durch Atropin nicht gelähmt: sowohl Bayliss und Starling[1]) wie Cushny[2]) erhielten auf Vagusreizung nach Atropinisierung keine geringere Förderung der Darmbewegung als zuvor, und ihre Angaben sind so bestimmt, daß positive Ergebnisse von Meltzer und Auer[3]) (am Hund) wohl durch methodische Ursachen vorgetäuscht waren. Für den Katzendarm, dessen Vagusinnervation nach Jacobj[4]) durch Atropin gelähmt werden soll (während Cushny die im Uterus endenden Vagusbahnen durch dies Alkaloid nicht lähmen konnte), und für den Kaninchendünndarm, dessen Vagus Hagen[5]) auf $^1/_2$ mg Atropin noch erregbar fand, während nochmals $^1/_2$ mg die auf Vagusreiz eintretende Förderung unterdrückte, fehlen ausführliche Versuche mit Registrierung der Wirkungen.

Die peristaltischen Bewegungen des Kaninchendarmes sollen, entgegen einigen älteren Angaben, nach Keuchel[6]) und Hagen durch intravenöse Atropininjektionen nicht gelähmt, sondern z. T. sogar sehr kräftig erregt werden — aber diesen Angaben stehen neue Versuche von Katsch[7]) entgegen, der durch das Zelluloidbauchfenster auf $^1/_2$—12 mg Atropin nie eine Erregung, sondern eine beruhigende, nicht bis zur völligen Lähmung sich vertiefende Wirkung beobachtete.

Der von Bayliss und Starling beschriebene peristaltische Reflex des Hundedünndarmes ist nach ihnen atropinfest: selbst 30 mg unterdrücken ihn nicht.

Unwichtiger als diese die Peristaltik behandelnden Arbeiten sind für die Fragestellung dieser Arbeit jene zahlreichen Versuche, in

---

1) W. M. Bayliss und E. H. Starling a. a. O.

2) A. R. Cushny, The action of Atropine, Pilocarpine and Physostigmine. Journal of Physiology Bd. 41, 1910—11, S. 233.

3) S. J. Meltzer und J. Auer, The action of ergot upon the stomach and intestine. American Journal of Physiology Bd. 17, 1906—07, S. 143.

4) C. Jacobj, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen, mit besonderer Berücksichtigung der Nebenniere zu denselben. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 29, 1892, S. 171.

5) Kurt Hagen, Über die Wirkung des Atropin auf den Darmkanal in Hinsicht auf die Behandlung eingeklemmter Unterleibsbrüche mit Belladonna oder Atropin. Dissert., Straßburg 1890.

6) P. Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. Dissertation, Dorpat 1868.

7) Gerh. Katsch, Beiträge zum Studium der Darmbewegungen. III. Zeitschrift für experiment. Pathologie und Therapie Bd. 12, 1913, S. 253.

denen die Pendelbewegungen des ausgeschnittenen Dünndarmes bei Atropinwirkung beobachtet wurden. Nach Magnus[1]) wird der Katzendarm durch starke Konzentrationen unsicher erregt, erst Lösungen, die außerhalb der im Organismus möglichen Konzentrationsverhältnisse liegen (0,3%ige) lähmen schließlich die Bewegungen. Ähnliche Resultate erhielt Kreß[2]) am Kaninchen- und Hundedarm, während nach Hirz[3]) der ausgeschnittene Kaninchendarm durch Atropin nie erregt werden soll, und am Katzendarm nur gelegentlich Tonussteigerung mit Rhythmusförderung auftreten soll. Unger[4]) schließt sich im wesentlichen den Anschauungen von Magnus über die Atropinwirkung auf den ausgeschnittenen Katzendarm an, doch erzielte er als dritte Wirkung bei unteren Grenzkonzentrationen zunächst relative Hemmung der Bewegungen (in 1:20 Millionen bis 1:40000 Ringerlösung). Magnus[5]) bestritt die Richtigkeit dieser Ungerschen Angabe, scheint aber neuerdings, wie sein Schüler van Lidth de Jeude[6]) berichtet, bei der Einwirkung kleinster Atropinmengen auf den in Tyrodelösung (nicht auf den in Ringerlösung) pendelnden Darm eine Hemmung erhalten zu haben, und van Lidth de Jeude bestätigt diese erste, beruhigende Wirkung.

Soweit dies »proteusartige« (Magnus) Wirkungsbild uns eine Vorstellung über die vorwiegende Darmwirkung des Atropins zu geben imstande ist, so dürfen wir aus den Versuchen meines Erachtens noch am ehesten schließen, daß Atropin die Darmperistaltik nicht lähmen kann (Versuche am Hund von Bayliss und Starling), daß es die Vagusreizungen nicht erfolglos macht (Cushny) und daß es schließlich bei Kaninchen häufig eine kräftige Förderung der peristaltischen Bewegungen bewirkt (Keuchel, Hagen), in anderen

1) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. V. Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 108, 1905, S. 1.

2) K. Kreß, Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Ebenda Bd. 109, 1905, S. 608.

3) C. Hirz, Untersuchungen am überlebenden Darm, mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron. Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 74, 1913, S. 318.

4) M. Unger, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen. Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 119, 1907, S. 373.

5) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. VII. Zur Wirkung kleinster Atropinmengen auf den Darm. Ebenda Bd. 123, 1908, S. 95.

6) A. P. van Lidth de Jeude, Quantitatieve onderzoekingen over het antagonisme van sulfas Atropini tegenover hydrochloras Pilocarpini usw. op overlevende darmen van zoogdieren. Utrechter Dissertation, Amsterdam 1916.

Fällen jedoch aus unbekanntem Grunde beruhigend wirkt (Katsch u. a.).

In zahlreichen Versuchen, in denen ich Atropinsulfat auf den unter Innendruck stehenden, peristaltisch tätigen Kaninchendünndarm einwirken ließ, konnte ich mich von der scheinbaren Gesetzlosigkeit der Atropinwirkung überzeugen. Durch die Lösungen 1:200000 bis 1:50000 wurde in der Mehrzahl der Versuche die Peristaltik nicht aufgehoben, obgleich häufig die Ausschläge der Längsmuskulatur erheblich kleiner wurden. Mehrmals wurde dagegen

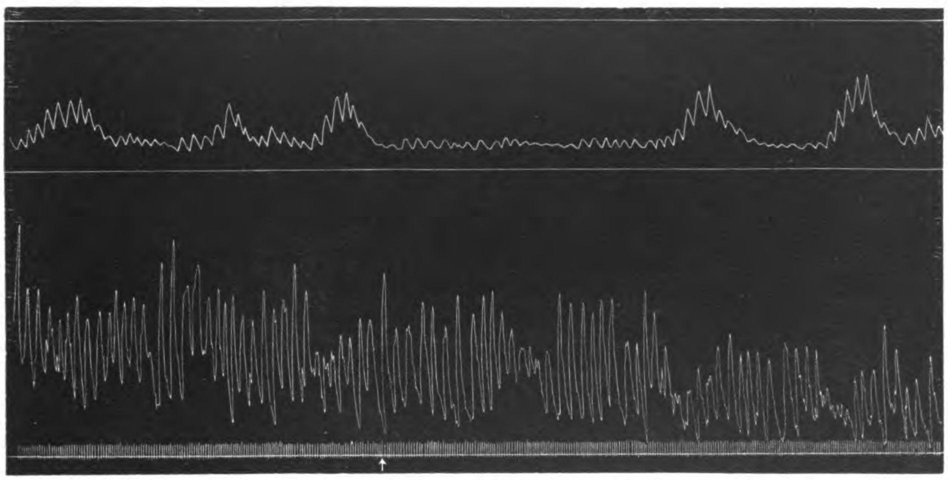


Fig. 17. Wirkung von Atropin auf die Peristaltik und die Längsmuskulatur des Kaninchendünndarmes.

Oberste Linie = 0 ccm Darmvolumen.
Zweite Linie = Schwankungen des Darmvolumens.
Dritte Linie = 4 ccm Darmvolumen.
Vierte Linie = Längsmuskeltätigkeit.

Bei der Marke wird Atropinsulfat zugesetzt, Konzentration = 1:200000.

die Peristaltik kräftig gefördert, und zwar mit oder ohne gleichzeitige Längsmuskelförderung. Schließlich bestand ein dritter Typus, bei dem die Peristaltik, oft nur kurz vorübergehend, gehemmt wurde (Fig. 17). In dieses bunte Bild konnte ich durch Änderung der Dosen oder des Dehnungsdruckes keine Ordnung bringen, und es gelang nicht, willkürlich die hemmende oder die erregende Wirkung zu erzeugen. (Nach früheren Versuchen am Kaninchen, aus denen ich Kurvenstücke in der Zeitschrift für Biologie Bd. 61, 1913, S. 67 und im Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 73, 1913, S. 118, veröffentlicht habe, werden die Pendelbewegungen des im Körper des Tieres gelassenen Darmes durch Atropin viel glatter

gehemmt als ich es am ausgeschnittenen Organ sah. Ich habe keine Erregung der Pendelbewegungen des Darmes in situ beobachtet.)

Da ja Bayliss und Starling den lokalen peristaltischen Reflex des Hundedünndarmes durch Atropin nicht lähmen konnten, erwartete

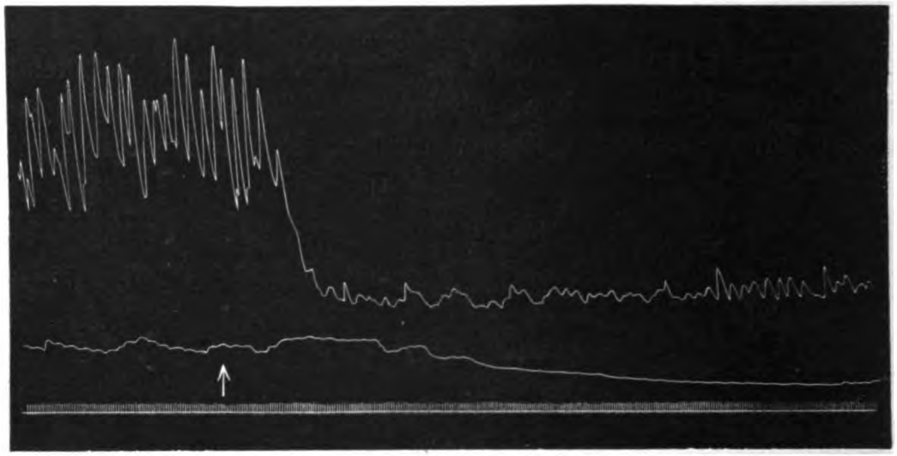
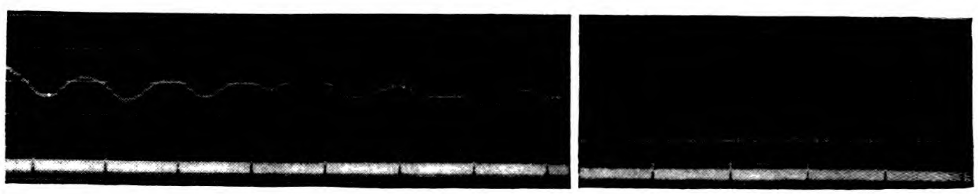


Fig. 18. Wirkung von Atropinsulfat (1 : 1 000 000) auf den peristaltisch tätigen Hundedünndarm.
Obere Kurve: Längsmuskeltätigkeit.
Untere Kurve: Darmvolumen.

ich für den mit einigen Zentimetern Wasser Innendruck gefüllten Hundedarm ein Fortbestehen der peristaltischen Wellen. Auffallen-



1 *2*

Fig. 19. Wirkung von Atropin auf den Tonus und die Pendelbewegungen der Längsmuskulatur des Meerschweinchendünndarmes. Photographische Registrierung eines mit der Längsmuskulatur verbundenen Hebels. Unten Zeit in Sekunden.

1 6,30 Uhr: Normale Kurve.
2 6,34 Uhr: 2 Minuten nach Atropinsulfatzusatz, Konzentration = 1 : 500 000.

Der Tonus sinkt ab, die Pendelbewegungen werden aufgehoben (später traten wieder ganz schwache Pendelbewegungen auf).

derweise erhielt ich aber bei der Einwirkung verschiedener Konzentrationen, von 1 : 5 Millionen bis ansteigend auf 1 : 100 000, eine glatte Hemmung der Peristaltik (Fig. 18); nur ein Versuch mit 1 : 100 000 verlief negativ. Einstweilen halte ich es für möglich,

daß diese mit den Angaben von **Bayliss** und **Starling** so wenig übereinstimmenden Ergebnisse mit der Altersdifferenz der Versuchstiere erklärbar sein werden; ich habe nur 2—4 Wochen alte Hunde verwendet.

Statt dieses unentwirrbaren wechselnden Verhaltens der Därme der genannten Säugetierarten ist die Reaktion des Meerschweinchendünndarmes gegen Atropin absolut eindeutig: es erfolgt nie auch nur eine Andeutung von Erregung der Pendelbewegungen der Längsmuskeln, des Ringmuskeltonus oder der Peristaltik; Atropin ist ein rein hemmendes Gift. Die Längsmuskulatur des ungedehnten und gedehnten Darmes verliert durch 1 : 500000 bis 1 : 100000 und mehr an Tonus, sie dehnt sich unter gleichzeitiger Abnahme der Stärke der Pendelbewegungen aus (Fig. 19). Der unter gleichmäßig ansteigendem Druck in das Lumen einströmenden Flüssigkeit setzt der Ringmuskel geringeren Widerstand entgegen, so daß die Volumina größer sind als bei den entsprechenden Drucken der Vor-

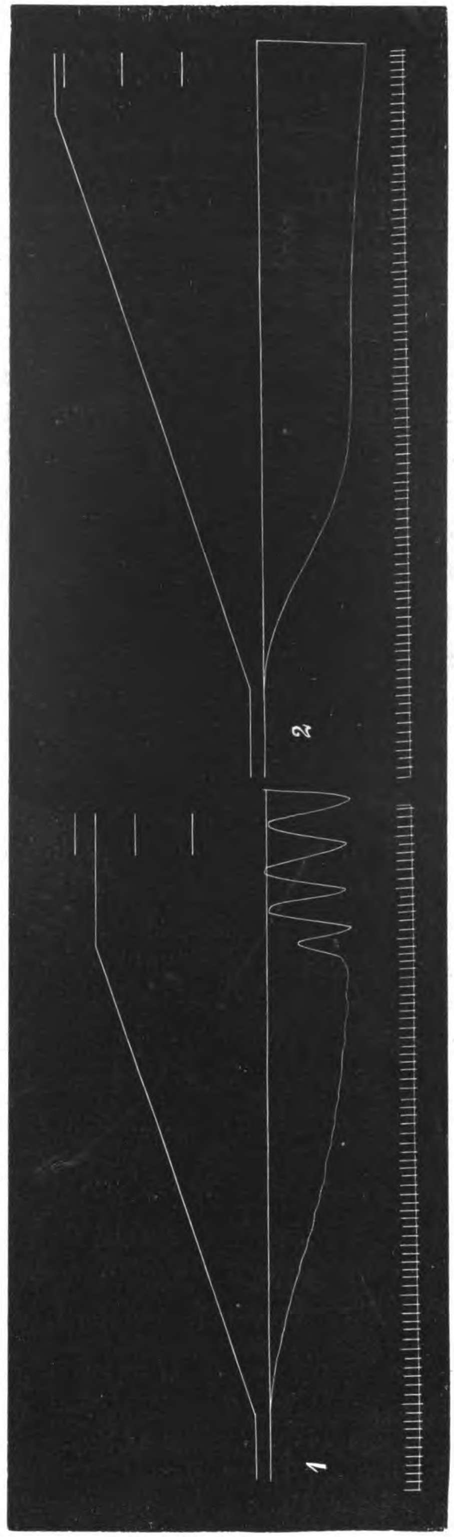


Fig. 20. Wirkung von **Atropin** auf den Ringmuskeltonus und die Peristaltik des **Meerschweinchendünndarmes**.
1 12,53 Uhr: Normale Kurve.
2 12,56 Uhr: 1 Minute nach Zusatz von Atropinsulfat, Konzentration = 1 : 100000.
(Die Druckhöhen 10, 20 und 30 mm Flüssigkeit sind rechts eingezeichnet.)

periode, und gleichzeitig sinkt der peristaltische Schwellenwert mehr und mehr ab, bis endlich der Reflex nicht mehr auslösbar ist: weder erfolgt die vorbereitende Längsmuskelkontraktion im Beginn der Dehnung, noch der Tonusfluß zu den stomachal gelegenen Ringmuskeln, noch schließlich der Ablauf peristaltischer, den Darm leerender Wellen (Fig. 20). Das einzige, was übrig bleiben kann, aber auch nur in der Minderzahl der Fälle zu beobachten ist, sind unausgiebige Kontraktionen der gedehnten Ringmuskeln, die den Darminhalt jedoch nur ganz wenig in Bewegung setzen. Immerhin beweisen sie zusammen mit den ebenfalls gelegentlich nach Atropin (auch nach hohen Konzentrationen) noch schwach fortbestehenden Längsmuskelpendelbewegungen, daß die niederste motorische Tätigkeit des Dünndarmes im Gegensatz zur Peristaltik durch Atropin nicht völlig unterdrückt wird.

Opiumalkaloide.

1. Morphin.

Für die klinische Erfahrung, daß Morphineinspritzungen die akustischen und sensorischen Äußerungen des Diarrhoikerdarmes wie mit einem Schlage aufzuheben imstande sind, fehlt, wie mir scheint, bisher eigentlich jede Möglichkeit einer befriedigenden experimentell-pharmakologischen Erklärung. Denn nach den bisher vornehmlich gültigen Anschauungen, die Magnus und Pal aus ihren Tierversuchen ableiteten, sollen »durchaus keine Anhaltspunkte dafür, daß dieses Gift eine Ruhigstellung des Dünndarmes bewirke«, bestehen (Magnus[1]), vielmehr soll die Hauptwirkung sich an Anfang und Ende des Magen-Darmkanals äußern. Der Magen entleert sich infolge Verengerung der Magensphinkteren langsamer (Magnus) und nach Pal[2]) »muß man die Vorstellung, daß das Opium« (also selbstverständlich auch das Morphin) »die Darmwand lähme, fallen lassen«; der Angriff soll sich vorwiegend auf den reflektorischen Defäkationsreiz erstrecken.

Die pharmakologischen Versuche, die zu diesen Anschauungen führten, wurden an Hunden, Katzen und Kaninchen gewonnen. Merkwürdigerweise ist gerade auf die Versuche an Hundedärmen viel Gewicht gelegt worden, obgleich doch seit langem bekannt ist, daß

1) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 122, 1908, S. 210. — Später wurde jedoch im Magnusschen Laboratorium die stopfende Wirkung des Morphins auf experimentelle Dünndarmdiarrhöen der Katze gezeigt.

2) J. Pal, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opium und des Morphin auf den Darm. Wiener medizin. Presse Bd. 41, 1900, S. 2041.

Opium und Morphin für den Hund ein absolut sicher wirkendes Abführmittel sind! Tatsächlich haben die Morphinexperimente am Hundedarm in situ oder nach Herausnahme aus dem Körper hauptsächlich eine fördernde Wirkung nachgewiesen. Daß der Dünndarm des Hundes bei intravenöser Morphininjektion nicht gelähmt wird, ergibt sich schon aus Angaben von Bunch[1]) und Bayliss und Starling. Förderung der Darmbewegungen sah Dixon[2]), der sie auf Lähmung des Sympathikus bezieht, und nach Pal[3]) werden durch Morphineinspritzung Pendelbewegungen und Tonus beider Muskelschichten erregt. Opium wirkt auf die Ringmuskeln wie Morphin, während die Längsmuskeln durch Opium gelähmt werden (Popper[4])).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Angabe von Bayliss und Starling, daß der von ihnen beschriebene peristaltische Reflex des Hundedünndarmes durch Morphininjektionen nicht unterdrückt wird. Hierzu stimmt der Befund von Cohnheim und Modrakowski[5]): die Förderung von Kochsalzlösung, die in eine Dünndarmfistel eingespritzt wurde und an einer zweiten Fistel wieder aufgefangen wurde, verlangsamte sich unter Morphineinfluß nicht. Schapiro[6]) erzielte in ähnlichen Versuchen sogar eine Beschleunigung des Nahrungstransportes im Dünndarm gefütterter Hunde (während an nüchternen Tieren die Dünndarmwanderungszeit durch Morphin etwas verlängert werden soll).

Bei der Beobachtung der Wismutschattenwanderung im Röntgenbild sah Magnus bei Katzen seltener als bei Hunden eine Be-

---

1) J. L. Bunch, On the origin, course and cell-connections of the visceromotor nerves of the small intestine. Journal of Physiology Bd. 22, 1897—98, S. 357.

2) W. E. Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special reference to the alcaloid Apokodeine. Ebenda Bd. 30, 1904, S. 97.

3) J. Pal, a. a. O. und: Über eine typische Wirkung der Körper der Morphinreihe. Zentralblatt für Physiologie Bd. 16, 1902, S. 68.

4) E. Popper, Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. Deutsche medizin. Wochenschrift Bd. 38, 1912, S. 308 und: Über die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf die Einwirkung der Opiumalkaloide und des Pantopons. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 153, 1913, S. 574.

5) O. Cohnheim und G. Modrakowski, Zur Wirkung von Morphium und Opiumpräparaten auf den Verdauungskanal. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 71, 1911, S. 273.

6) N. Schapiro, Über die Wirkung von Morphium, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Magen-Darmtraktus des Menschen und des Tieres. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 151, 1913, S. 65.

schleunigung der Dünndarmpassage. Gelegentlich ist die Dünndarmzeit eher verlängert, aber eine sichere, den Dünndarm beruhigende Wirkung tritt erst dann auf, wenn die Tätigkeit des Dünndarmes experimentell gesteigert worden ist. Die durch ausschließliche Milchfütterung oder durch Koloquintendarreichung diarrhoisch gewordenen Stühle werden durch Morphin gestopft (Gottlieb und v. d. Eeckhout[1]), Magnus[2]), Padtberg[3]), Takahashi[4])) — bei anderen experimentellen Diarrhöen der Katze versagt dagegen Morphin (Magnus[5]) Rizinusöldurchfälle, Padtberg[6]) Magnesiumsulfatdurchfälle[7])).

Nach Schwenter[8]) scheint der Katzendünndarm durch Morphin stärker beruhigt zu werden, als die ursprünglichen Angaben von Magnus vermuten ließen. Der Kontrastbrei wanderte durch den Dünndarm nach Morphininjektion langsamer, und die Gestalt des Schattenbildes im Röntgenbild wies auf eine Erschlaffung des Dünndarmrohres hin.

Ebensowenig wie am überlebenden Katzendarm konnte Magnus[9]) am isolierten Kaninchendünndarm die Pendelbewegungen durch Morphin in hohen Konzentrationen (1 : 4000) ruhig stellen; sie wurden vielmehr gefördert.

Daß Lösungen von 1 : 1000 den Darm schließlich unter Tonusabfall lähmten, ist für die Erklärung der therapeutischen Morphinwirkung natürlich nicht zu verwerten. Auch Popper, Popper und

1) R. Gottlieb und A. v. d. Eeckhout, Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und der Morphinwirkung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1908, Supplement, S. 235.

2) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. I. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 115, 1906, S. 316.

3) J. H. Padtberg, Über die Stopfwirkung von Morphin und Opium bei Koloquintendurchfällen. Ebenda Bd. 139, 1911, S. 318.

4) M. Takahashi, Quantitative experimentell-therapeutische Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium. Ebenda Bd. 159, 1914, S. 327.

5) R. Magnus, Der Einfluß des Rizinusöles auf die Verdauungsbewegungen. Ebenda Bd. 122, 1908, S. 261.

6) J. H. Padtberg, Der Einfluß des Magnesiumsulfats auf die Verdauungsbewegungen. Ebenda Bd. 129, 1909, S. 476.

7) Nach den alten Versuchen von Buchheim, Über die Wirkung des Glaubersalzes, Archiv für physiologische Heilkunde Bd. 13, 1854, S. 93, werden die Natriumsulfatdiarrhöen beim Menschen durch Morphin gestopft.

8) J. Schwenter, Über Verdauungsversuche mit Opium usw. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen Bd. 19, 1912—13, S. 1.

9) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 122, 1908, S. 210.

Frankl[1]) sowie Hirz[2]) beschreiben die erregende Wirkung des Morphins auf die Pendelbewegungen des isolierten Kaninchendünndarmes; nach Meißner[3]) soll dagegen Morphin hauptsächlich eine Erschlaffung des gleichen Präparates bewirken, und Katsch[4]), der die Darmbewegungen des Kaninchens durch ein eingeheiltes Zelluloidbauchfenster beobachtete, gibt an, daß die Bewegungen an Intensität nicht abnehmen, aber seltener werden, wenn 10 mg Morphin intravenös eingespritzt wurden.

Auf den unter Überdruck gefüllten Hundedünndarm äußert Morphinhydrochlorid in der Konzentration 1 : 10 bis 1 : 1 Million eine deutliche Erregung der über den Darm ablaufenden peristaltischen Wellen, während 1 : 100 000 diese verkleinert, aber nicht aufhebt.

Am Kaninchendarm fand ich in gleichen Versuchen eine noch reinere Förderung der Peristaltik: 1 : 1 Million bis 1 : 10 000 Morphinhydrochlorid erregen stark (auch nach Atropin), und erst 1 : 7500,

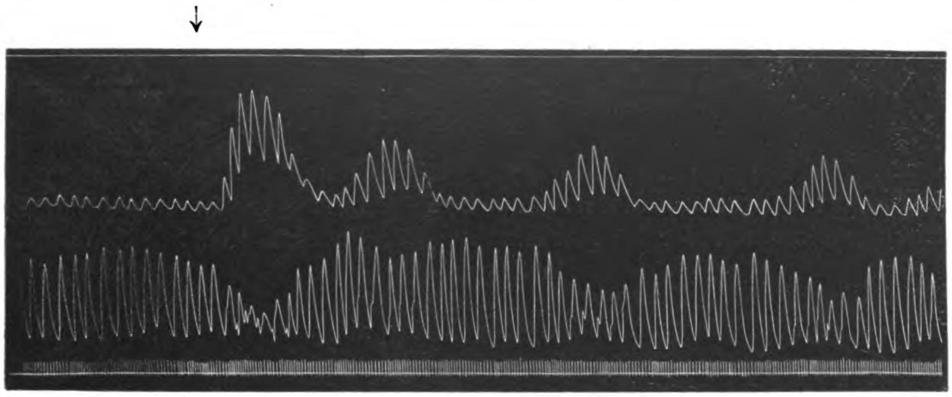


Fig. 21. Wirkung von Tinctura Opii auf den Kaninchendünndarm.
Oben: Volumenkurve, darüber Nullinie des Volumens.
Unten: Längsmuskelkurve.
Bei der Marke wird Tinctura Opii zugesetzt, so daß die Konzentration 1 : 10 000, die Morphinkonzentration also 1 : 1 000 000 beträgt. (Einige Minuten vor dem Opiumzusatz war Atropinsulfat (1 : 1 000 000) gegeben worden.)

also eine außerhalb der physiologischen Grenzen liegende Lösung, führte zu einer geringen Hemmung. Auch Opium (Fig. 21) wirkt er-

1) E. Popper und C. Frankl, Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den Darm. Deutsche medizin. Wochenschrift Bd. 38, 1912, S. 1318.

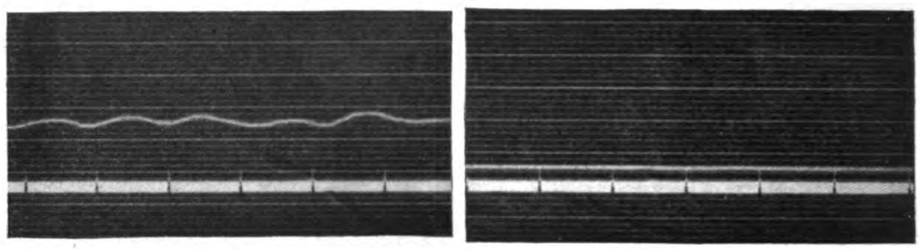
2) Otto Hirz, a. a. O.

3) R. Meißner, Über Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Biochemische Zeitschrift Bd. 54, 1913, S. 395. Derselbe, Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. Ebenda Bd. 73, 1916, S. 236.

4) G. Katsch, Beiträge zum Studium der Darmbewegungen. III. Zeitschrift für experiment. Pathologie und Therapie Bd. 12, 1913, S. 253.

regend. (Auf den im Körper gelassenen Darm scheint mir Morphin anders wirken zu können; ich habe durch 10—12 mg intravenös in einigen Versuchen völlige Unterdrückung der Pendelbewegungen und Abfall des Tonus für einige Minuten Dauer beobachtet. Vielleicht liegt eine zentrale Sympathikusreizung vor, wie schon in den ersten experimentellen Arbeiten über die Morphinwirkung auf den Darm von Nothnagel[1]), Bokai[2]) und Pal[3]) angenommen wurde.)

Anders verhält sich der Katzendarm. Seine Peristaltik wird schon durch 1 : 300000 bis 1 : 100000 vermindert, nur selten nach anfänglicher kurzer Erregung. Die Längsmuskulatur des gedehnten Darmes zeigt dabei nur geringen Tonusverlust.



1 *2*

Fig. 22. Wirkung von Morphin auf den Tonus und die Pendelbewegungen der Längsmuskulatur des Meerschweinchendünndarmes. Photographische Registrierung eines mit der Längsmuskulatur verbundenen Hebels. Unten: Zeit in Sekunden.

1 10,31 Uhr: Normale Kurve.

2 10,35 Uhr: 1½ Minuten nach Zusatz von Morphinhydrochlorid, Konzentration = 1 : 10000000.

Die Peristaltik des isolierten Rattendarmes wurde hingegen durch 1 : 100000 Morphinhydrochlorid unterdrückt.

Durch die Versuche an den genannten Laboratoriumstieren wäre man wohl nie, wie es doch für das Papaverin der Fall war, dazu veranlaßt worden, Morphin zur Unterdrückung der Peristaltik in die Therapie einzuführen; dies gilt nun nicht mehr für die Versuche am Meerschweinchendünndarm. Denn hier hat Morphin die bei weitem kräftigste peristaliklähmende Wirkung unter allen untersuchten Alkaloiden.

1) H. Nothnagel, Über die Einwirkung des Morphins auf den Darm. Virchows Archiv für patholog. Anatomie Bd. 89, 1882, S. 1.

2) A. Bokai, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 23, 1887, S. 414.

3) Nach J. Pal, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opium und Morphin auf den Darm. Wiener medizin. Presse Bd. 41, 1900, S. 2071.

Am ungedehnten und gedehnten Darm tritt weder bei Schwellenlösungen noch bei hohen Konzentrationen an Längsmuskelpendelbewegungen und -Tonus, an Ringmuskeltonus oder an der peristaltischen Erregbarkeit jemals eine Förderung auf. Alle diese Zustände und Funktionen unterliegen reiner Hemmung. Die wirksame Grenzkonzentration, die ich an sehr vielen Präparaten feststellte, liegt ziemlich scharf bei 1 : 100 bis 1 : 50 Millionen salzsaures Morphin. In ihr sinkt der Längsmuskeltonus etwas ab, die Pendelbewegungen werden kleiner, ohne jedoch selbst durch viel stärkere Lösungen mit Sicherheit ganz ausgelöscht zu werden. Wie schon bei Kokain und Atropin beschrieben, weicht der Ringmuskel der dehnenden Last stärker aus, so daß die Füllungsvolumina größer werden. Wieder rückt die peristaltische Schwelle auf höhere Druckwerte, um nach einigen Minuten, bei höheren Konzentrationen, wie 1 : 10 bis 1 : 1 Million, nach wenigen Sekunden völlig auszubleiben. Ebenso wie die Peristaltik verschwindet auch die im Be-

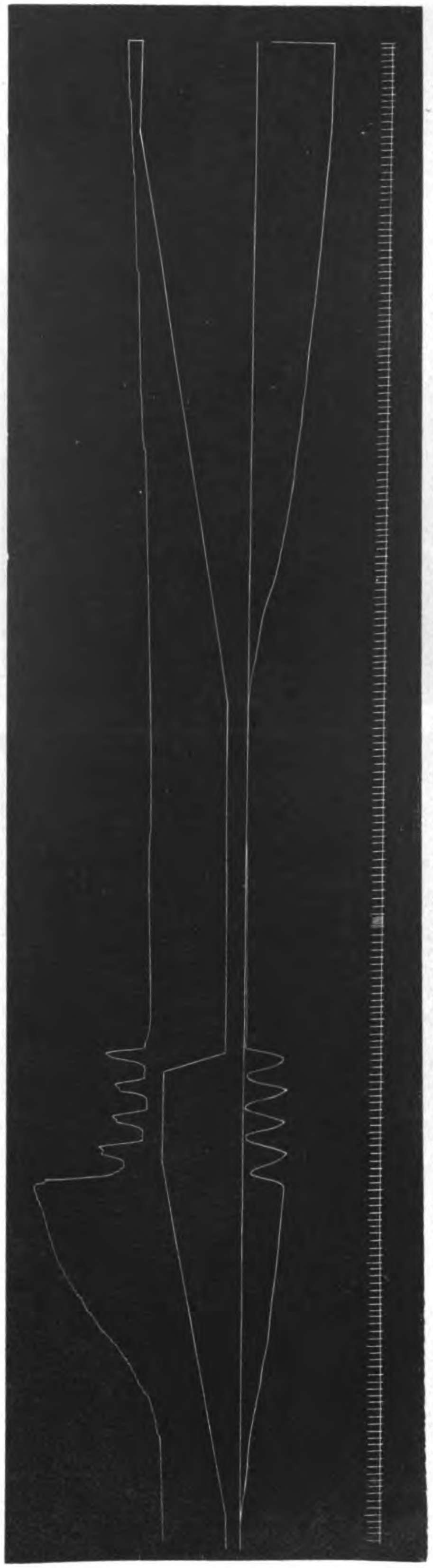
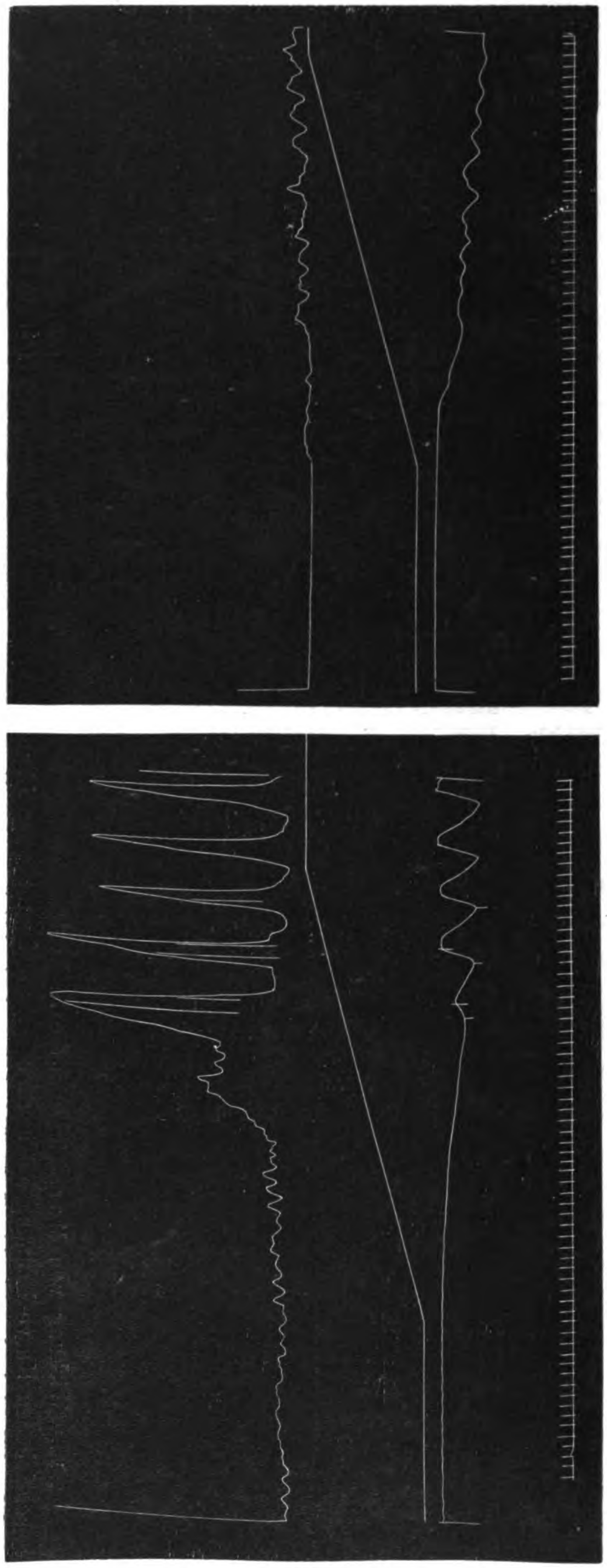


Fig. 23. Wirkung von Morphin auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes. Im Anfang der ohne Pause geschriebenen Kurve Dehnung am unvergifteten Präparat (oben Längsmuskel, Mitte Druck, unten Volumen). Bei der Marke Zusatz von Morphinhydrochlorid, Konzentration = 1 : 10 000 000. **1/2 Minute später erneute Dehnung, die keine Reaktion an der Längsmuskulatur und keine Peristaltik auslöst. Geschwindigkeit des Druckanstieges: 1 mm in 2 Sekunden.**



1 2

Fig. 24. Wirkung von **Morphin** auf die Peristaltik des **Meerschweinchendünndarmes.**
Oben: Längsmuskulatur, Mitte: Druck, unten: Volumen.

1 12,07 Uhr: Normale Kurve.

2 12,18 Uhr: 1 Minute nach Zusatz von Morphinhydrochlorid, Konzentration = 1 : 2 000 000.
Geschwindigkeit des Druckanstieges: 1 mm in 2 Sekunden.

ginn der Dehnung eintretende Längsmuskelkontraktion (vgl. Fig. 23 und 24)[1]).

In schätzungsweise zwei Drittel der Fälle verharrte der gedehnte Darm nach Morphin in nahezu absoluter Ruhe; nur ganz geringes Pendeln blieb erhalten. Aber in anderen Fällen setzten bei der Dehnung mehr oder weniger kräftige, schnell verlaufende Ringmuskelkontraktionen ein, die ganz regellos über dem ganzen Darmstück auftraten und schwanden und keine analgerichtete Wanderung zeigten; sie schufen an dem Darm in einigen Fällen das von der Digitalis-Herzperistaltik (der ja das Charakteristikum der Darmperistaltik, die Ordnung, fehlt!) bekannte Bild. In der Fig. 24 sind diese Kontraktionen besonders deutlich zu sehen, ihre viel größere Frequenz (etwa eine Kontraktion in 2 Sekunden) unterscheidet sie ohne weiteres sicher von der echten peristaltischen Welle. Warum dieses »Ringmuskelwogen« nur in seltenen Fällen auftritt, meist dagegen ganz fehlt, habe ich nicht ergründen können; vielleicht beruhen die Unterschiede im wechselnden Stadium der Verdauungstätigkeit, in dem der Darm sich bei der Herausnahme aus dem Tier befand. Während also die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes durch Morphin in sehr schwachen Konzentrationen stets gelähmt wird, kann auch bei diesem Alkaloid die ungeordnete Ringmuskeltätigkeit bis zu einem gewissen Grade erhalten bleiben.

2. Kodein.

Bei Hunden und Kaninchen konnte v. Schröder[2]) durch subkutane Kodeineinspritzungen Durchfälle erzeugen. Die peristaltikerregende Wirkung des Kodeins soll nach Dixon[3]) bei Hunden und Katzen sogar die des Morphins übertreffen, während Hesse und Neukirch[4]) mit der Röntgenmethode bei normalen Katzen keine wesentliche Beeinflussung der Dünndarmentleerungszeiten feststellten; gelegentlich war jedoch eine geringe stopfende Wirkung angedeutet. Die letztgenannten Autoren und Takahashi konnten die Milchdurch-

1) Die hohe Empfindlichkeit des Meerschweinchendünndarmes gegen Morphin macht dieses Organ zum biologischen Nachweis kleinster Morphinmengen sehr geeignet. Die positive Reaktion läßt sich mit $^1/_{1000}$ mg in 20 ccm Lösung (= 1 : 20 Millionen) mit Sicherheit erzielen.

2) W. v. Schröder, Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakol. Bd. 17, 1883, S. 96.

3) W. E. Dixon a. a. O.

4) O. Hesse und P. Neukirch, Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium (Pantopon). Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 151, 1913, S. 309.

fälle nicht stopfen, bei Koloquintendurchfällen trat aber durch Kodein eine Verlangsamung der Dünndarmpassage und Beruhigung der Dünndarmbewegungen ein.

Pal[1]) und Popper[2]), sowie Popper und Frankl[3]) untersuchten den Kodeineinfluß auf den Dünndarm in situ oder nach Herausnahme, und stellten eine erregende Wirkung fest, auch am Kaninchendünndarm, der jedoch nach Meißner[4]) schon bei 1 : 200000 Verkleinerung der Höhe der Pendelausschläge ohne Tonusabfall, bei 1 : 10000 sogar baldigen Stillstand in »systolischer« Stellung zeigen soll.

Meißners Anschauung von der lähmenden Wirkung des Kodeins kann ich mich, soweit der gedehnte, peristaltisch tätige Kaninchen-

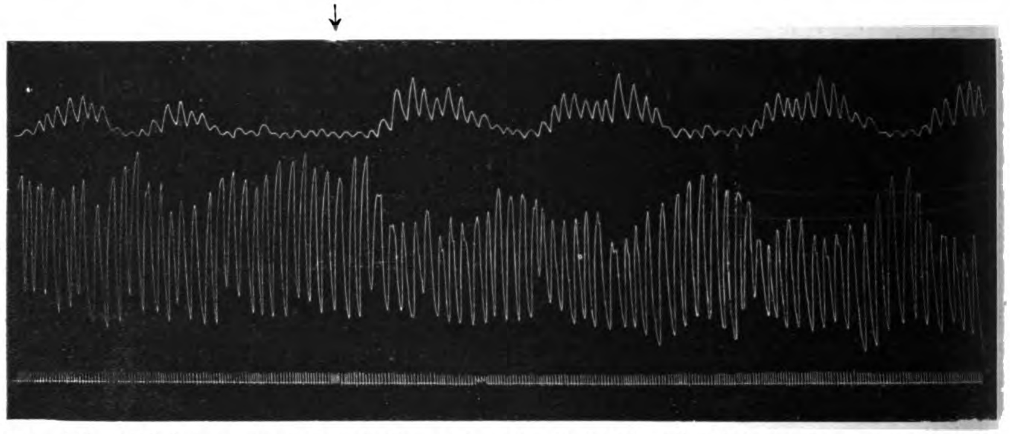


Fig. 25. Wirkung von Kodein auf den peristaltisch tätigen Kaninchendünndarm. Dehnungsdruck 20 mm. Bei der Marke wird Kodein. phosphoric. bis zur Konzentration von 1 : 100000 zugesetzt. (Einige Minuten vorher war schon einmal Kodein. phosphoric. 1 : 1000000 gegeben worden und dadurch die Peristaltik etwas gesteigert worden.)

dünndarm in Betracht kommt, nicht anschließen. Selbst 1 : 5000 Kodeinphosphat lähmte nicht, sondern erregte, wie auch schon viel

1) Pal, Über eine typische Wirkung der Körper der Morphinreihe. Zentralblatt f. Physiologie Bd. 16, 1902, S. 68. — J. Pal und E. Popper, Über die Darmwirkung des Kodeins und des Thebains. Biochem. Zeitschrift Bd. 57, 1913, S. 492.

2) E. Popper, Über die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf Einwirkung der Opiumalkaloide. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 153, 1913, S. 574.

3) E. Popper und C. Frankl, Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche medizin. Wochenschrift Bd. 38, 1912, S. 1318.

4) R. Meißner, Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. Biochemische Zeitschrift Bd. 73, 1916, S. 236.

schwächere Lösungen, z. B. 1 : 100000 (Fig. 25). Die Wirkung auf die Peristaltik des ausgeschnittenen Hunde- und Katzendarmes habe ich nicht untersucht.

Der Meerschweinchendünndarm wird durch Kodein qualitativ wie durch Morphin beeinflußt, doch steht Kodein an Wirkungsstärke weit hinter Morphin zurück (Fig. 26). Ich habe das Wirksamkeitsverhältnis an Parallelversuchen, bei denen benachbarte Darmstücke gleichzeitig dem gleichen Füllungszuwachs ausgesetzt wurden, gemessen. Die Peristaltik wurde bei beiden Präparaten dann gleich

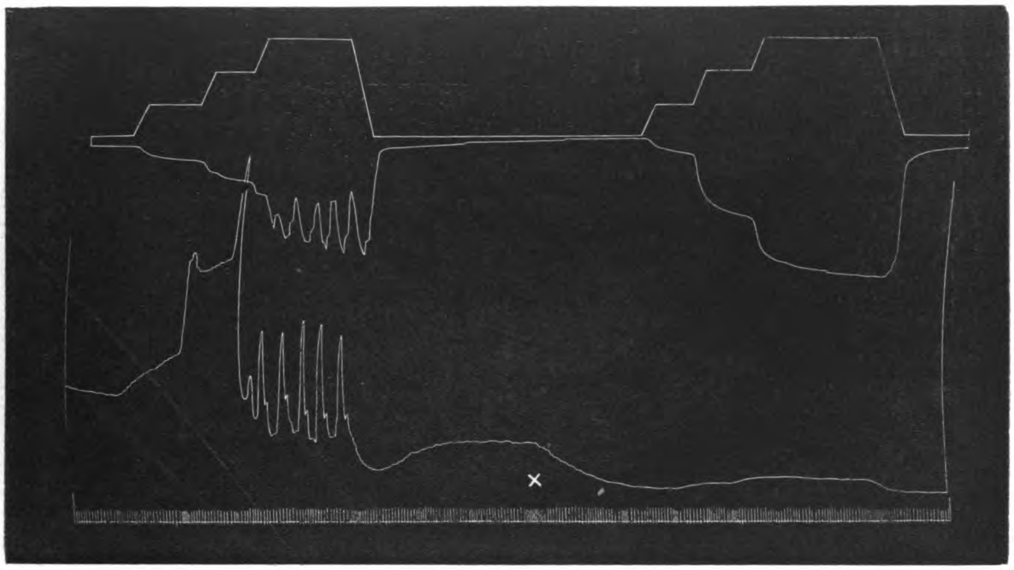


Fig. 26. Wirkung von Kodein auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes. Der Druck wurde in diesem Versuch stufenförmig um je 10 mm Flüssigkeit gesteigert. Oben: Druck und Volumen. Unten: Längsmuskel. Nach Kodeinphosphat bei ×, Konzentration = 1 : 50000, sinkt der Längsmuskeltonus ab, die Peristaltik wird unterdrückt.

schnell gelähmt, wenn das Gewichtsverhältnis von Morphinbase zu Kodeinbase 1 : 75 betrug. Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten des Morphins führte zum Überwiegen der Morphinwirkung, umgekehrt wurde der Kodeindarm stärker und schneller gelähmt, wenn das Verhältnis 1 : 50 oder 1 : 25 war. Danach ist Kodein nur etwa $^1/_{75}$ so wirksam als Morphin. Mit diesem Befund stimmt überein, daß die Grenzkonzentration von Kodeinphosphat, die die Meerschweinchendünndarmperistaltik noch zu lähmen imstande ist, zwischen 1 : 1 Million und 1 : 500000 liegt. (Für salzsaures Morphin bei etwa 1 : 100 bis 1 : 50 Millionen.)

3. Narkotin

soll nach Popper und Frankl[1]) als Isochinolinderivat eine lähmende Wirkung auf den Darm haben, doch hält Popper[2]) neuerdings die auch von Pal[3]) beobachtete lähmende Wirkung für nicht endgültig gesichert. Auch Hirz[4]) sah am ungefüllten Kaninchendarm Lähmung der Ring- und Längsmuskeln durch Narkotin, und Meißner[5]) fand Narkotin am gleichen Präparat »äußerst wirksam« (2 mg zu einer nicht angegebenen Flüssigkeitsmenge zugegeben sollen fast völlig lähmen). Dagegen war Narkotin in den Versuchen von Hesse und Neukirch[6]) auf die Milch- oder Koloquintendiarrhöe der Katze ohne Wirkung.

Meine Ergebnisse am peristaltisch arbeitenden ausgeschnittenen Kaninchendünndarm ließen nichts von einer lähmenden Narkotin-

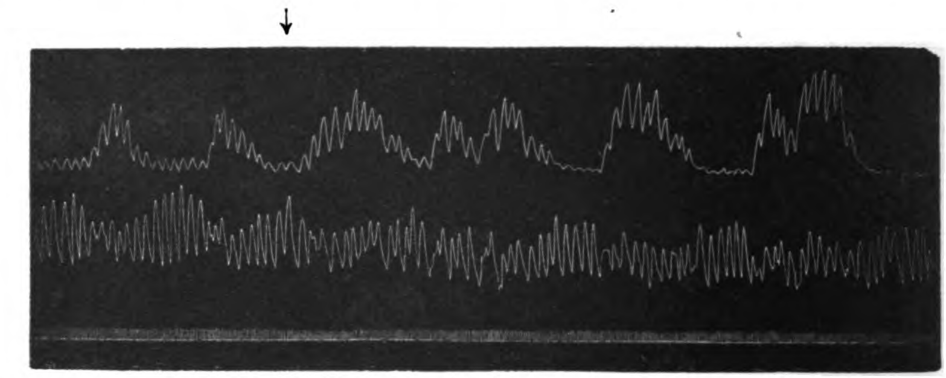


Fig. 27. Wirkung des Narkotins auf den peristaltisch tätigen Kaninchendünndarm. Oben: Volumenkurve (bei 20 mm Druck). Unten: Längsmuskelkurve. Bei der Marke wird Narkotin als Hydrochlorid bis zur Konzentration von 1 : 50000 Narkotin zugegeben.

wirkung erkennen. 1 : 100000 und 1 : 50000 hatte in zahlreichen Versuchen eine ausgesprochene fördernde Wirkung (Fig. 27), und selbst 1 : 30000 zeigte bei einer Beobachtungsdauer von 15 Minuten keine Lähmung.

---

1) E. Popper und C. Frankl a. a. O.

2) E. Popper, Über die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf Einwirkung der Opiumalkaloide und des Pantopons. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 153, 1913, S. 574.

3) J. Pal a. a. O.

4) O. Hirz a. a. O.

5) R. Meißner, Über Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Biochemische Zeitschrift Bd. 54, 1913, S. 395.

6) O. Hesse und P. Neukirch a. a. O.

Auch die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes wird durch Narkotin nicht gelähmt. Bis 1 : 50 000 waren die Lösungen[1]) unwirksam, bei 1 : 35 000 bis 1 : 10 000 wurde die peristaltische Schwelle vermindert, und die Pendelbewegungen der Längsmuskeln des nicht gedehnten Darmes wurden gefördert (Fig. 28). (Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die Base, die unter Zusatz der berechneten Menge Salzsäure in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wurde; durch Kontrollversuche habe ich mich davon überzeugt, daß die saure Reaktion der Lösung des salzsauren Narkotins an der Wirkung auf den Dünndarm unbeteiligt ist. Die Tyrodelösung enthält in dem Karbonat und dem Phosphat so wirksame Puffer, daß ihre H-Ionenkonzentration durch Zusatz von Narkotinhydrochlorid [bis zur Konzentration 1 : 10 000] nicht meßbar verschoben wird: die Färbung der mit einem geeigneten Indikator [Neutralrot] versetzten Tyrodelösung zeigt keinen Umschlag.)



Fig. 28. Wirkung des Narkotins auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.
1 10,55 Uhr: Normale Kurve.
2 11,03 Uhr: Kurve 4 Minnten nach Narkotinzusatz, Konzentration = 1 : 50 000.
Geschwindigkeit des Druckanstieges: 1 mm in 2 Sekunden.

1) In der Lösung 1 : 10 000 fällt nach wenigen Minuten Narkotinbase aus.

4. Thebain

wirkte wieder auf den Meerschweinchendarm anders ein als auf den Kaninchendarm. An letzterem beobachtete ich im Gegensatz zu Meißner, der Thebain »ohne Ausnahme gleichmäßig im Sinne einer Hemmung wirksam« fand, und in Überstimmung zu den Angaben von Pal, Popper, Popper und Frankl zunächst eine sehr starke Förderung der Bewegungen. Schon 1 : 200000 des Alkaloides, als salzsaures Salz in die Tyrodelösung zugegeben, verstärkt die Ausschläge der Längsmuskelpendelbewegungen und die Stärke der peristaltischen Wellen. Nach der Erregung kommt es bei stärkeren

Volumen

Längs-
muskulatur

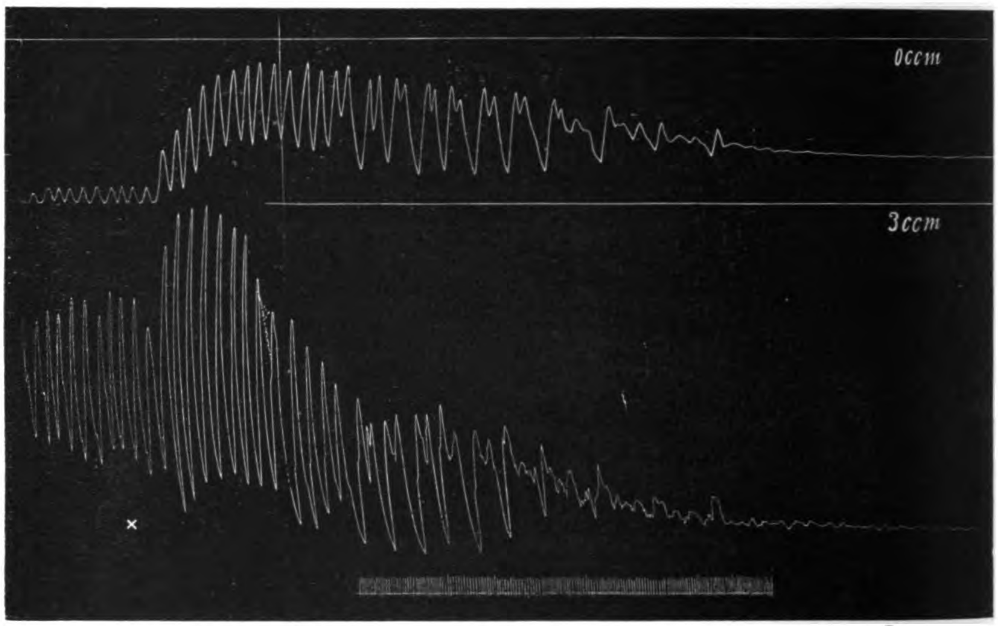


Fig. 29. Wirkung des Thebains auf Längsmuskulatur und Volumen des gefüllten Kaninchendünndarmes. Bei × Zusatz von Thebain, bis zur Konzentration von 1:10000.

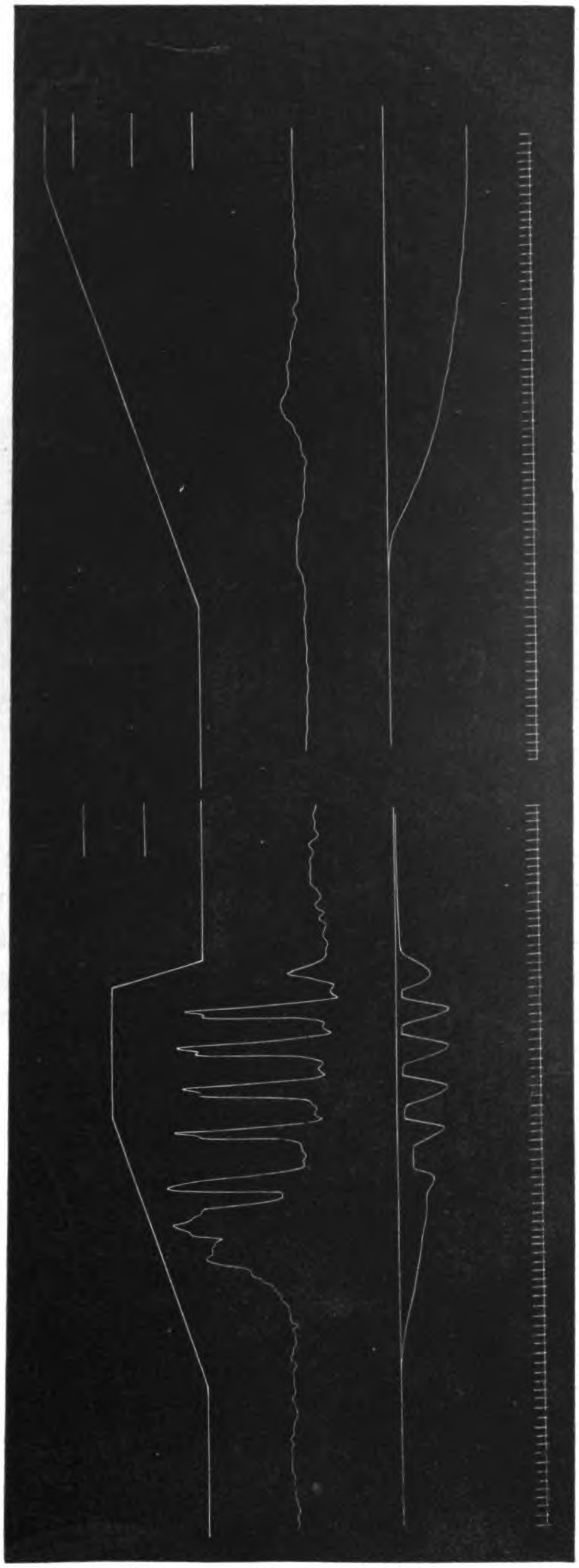
Lösungen (1 : 30000 bis 1 : 10000) zu völliger Lähmung, der Tonus der Längsmuskeln sinkt dabei ab, während die Ringmuskeln mittlere tonische Kontraktur aufweisen (Fig. 29).

Der Meerschweinchendarm wird hingegen durch Thebain gar nicht erregt. Von 1 : 50000 ab (1 : 100000 war unwirksam) schwindet die Dehnungsperistaltik unter Tonusabfall (Fig. 30 auf Tafel I/II).

Über das letzte geprüfte Opiumalkaloid, das

5. Papaverin

genügen wenige Worte, da die Wirkung am gedehnten Meerschweinchendarm keine anderen Ergebnisse hatte als in den Versuchen von



1 2

Fig. 31. **Wirkung des Papaverins auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes.**

1 **12,42 Uhr: Normale Kurve.**

2 **12,50 Uhr: 7 Minuten nach Zusatz von Papaverinsulfat, Konzentration = 1 : 100 000.**

Geschwindigkeit des Druckanstieges = 1 mm in 2 Sekunden. Rechts sind je 10 mm Flüssigkeitsdruck eingezeichnet.

Pal, Popper, Hirz und Meißner an Kaninchen und Hunden. Das Papaverinsulfat ist ein rein lähmendes Gift, von 1 : 75000 ab verschwindet der peristaltische Reflex (Fig. 31); hierbei wird, im Gegensatz zum Morphin und Kodein, die Pendelbewegung völlig unterdrückt. In Parallelversuchen, wie sie oben bei Kodein angegeben wurden, ergab sich als Wirkungsstärke der Papaverinbase $^1/_{100}$ der Wirkungsstärke der Morphinbase.

D. Additive oder synergistische Wirkung der Opiumalkaloide?

Das in der Tabelle 2 kurz zusammengetragene Tatsachenmaterial über die Wirkung der Opiumalkaloide auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes, ist nach zwei Richtungen zu verwerten.

Tabelle 2.

1. Morphinhydrochlorid wirkt lähmend in der Lösung	1 : 100 000 000—1 : 50 000 000.
2. Kodeinphosphat wirkt lähmend in der Lösung	1 : 500 000.
3. Narkotin wirkt erregend in der Lösung	1 : 35 000.
4. Thebain wirkt lähmend in der Lösung	1 : 50 000.
5. Papaverinsulfat wirkt lähmend in der Lösung	1 : 75 000.

1. Pal und Popper wollen bekanntlich die Opiumalkaloide pharmakologisch in zwei Gruppen einteilen; die vom Phenanthren sich ableitenden Alkaloide, also unter den von mir untersuchten das Morphin, das Kodein und das Thebain sollen eine den Darm erregende Wirkung haben, während den Abkömmlingen der Isochinolingruppe, dem Papaverin und Narkotin eine lähmende Wirkung zukommen soll. Diese Einteilung, die für den Spezialfall Hund oder Kaninchen im großen und ganzen gültig sein mag, gilt jedoch keineswegs generell. Denn die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes wird durch alle drei Phenanthrene gelähmt, und unter den Isochinolinen ließ Narkotin die verlangte lähmende Wirkung vermissen.

2. Betrachten wir die relative Wirksamkeit der sechs Alkaloide, so ragt Morphin weit aus der Schar der anderen heraus: übertrifft es doch das nächst stark lähmende Alkaloid um das 75fache. Nun ist im Opium neben Morphin und dem nicht lähmenden Narkotin nur sehr wenig Kodein, Papaverin oder Thebain zu finden. Geben wir dem in einem bestimmten Quantum Opium zu rund 10% enthaltenen Morphin eine Wirkungsstärke 100, so wird diese durch die neben

ihm vorhandenen rund 0,03% Kodein mit der Wirkungsstärke $^{1}/_{75}$ Morphin, weiter durch die 0,01% Thebain mit der Wirkungsstärke von etwa $^{1}/_{1000}$ Morphin und schließlich durch die rund 0,1% Papaverin mit der Wirkungsstärke von $^{1}/_{100}$ Morphin auf die Ziffer $100 + 0{,}004$ (= Kodein) $+ 0{,}0001$ (= Thebain) $+ 0{,}01$ (= Papaverin) = zusammen 100,0141 gesteigert. Mit anderen Worten: da die addierten relativen Wirkungsstärken der in einer Opiummenge x enthaltenen vier wichtigsten Nebenalkaloide, gemessen am Meerschweinchendarm, nur etwa $^{1}/_{70}$% der in der Opiummenge x enthaltenen Morphinwirkungsstärke ausmachen, kann Opium am ausgeschnittenen Meerschweinchendünndarm nicht meßbar stärker wirken, als die im gegebenen Opiumpräparat enthaltene Morphinmenge, falls die Gesamtwirkung des Opiums eine additive Wirkung seiner Einzelalkaloide ist. Finden wir dagegen für Opium eine meßbar stärkere Wirkung als sie die in ihm enthaltene Morphinmenge äußert, so ist die Alkaloidwirkung nicht die Summe der Einzelwirkungen, sondern es liegt Potenzierung der Einzelwirkungen vor.

Die Angaben in der Literatur — ich beziehe mich nur auf solche, die unser Problem, die Darmwirkung berühren — weisen zum Teil darauf hin, daß Opium auf den Darm stärker wirksam ist, als der in ihm enthaltenen Morphinmenge entspricht. Die ersten experimentellen Versuche, von Spitzer[1]) stammend, gaben negative Ergebnisse. An Kaninchen beobachtete Spitzer die Geschwindigkeit mit der stark hypertonische Kochsalzlösungen, denen ein Farbstoff zugesetzt worden war, im Dünndarm nach der Injektion ins Lumen fortgetrieben wurden. Beim Vergleich der Wirkungen des Morphin und Extractum Opii, die beide den im Kochsalzbad liegenden Tieren subkutan eingespritzt wurden, kommt Spitzer zu dem Schluß, »daß das Opium subkutan nur in dem Maße wirkt, als es Morphin enthielt«. Andere Resultate sind an der Katze gewonnen. Nachdem schon Gottlieb und v. d. Eeckhout[2]) festgestellt hatten, daß nicht nur die normale morphinhaltige Opiumtinktur, sondern in schwächerem Grade auch die des Morphins beraubte Tinktur den Milchdurchfall der Katzen zu stopfen imstande ist, ließ Magnus[3]), angeregt durch seine Be-

---

1) W. Spitzer, Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Virchows Archiv f. patholog. Anatomie Bd. 123, 1891, S. 593.

2) R. Gottlieb und A. v. d. Eeckhout, Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und Morphinwirkung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1908, Supplement, S. 235.

3) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 122, 1908, S. 210.

obachtung, daß Opiumtinktur die Bewegungen des Magen-Darmkanales der normalen Katze qualitativ ebenso wie Morphin, doch stärker, als dem Morphingehalt zukommt, beeinflußt, die Frage durch Padtberg, Hesse und Neukirch und Takahashi mit der Röntgenmethode bearbeiten. Padtberg[1]) konnte den Koloquintendurchfall durch Opiumtinktur ebenso wie durch Morphin stopfen, Opium erwies sich dabei auf die eine den Durchfall erzeugende Komponente, die entzündungerregende, als wirksamer wie das Morphinäquivalent. Nach Hesse und Neukirch[2]) wird auch die durch Koloquinten erzeugte Zunahme der Dünndarmbewegungen durch die Nebenalkaloide des Opiums beruhigt, und zwar scheint Kodein der Hauptträger dieser stopfenden Wirkung zu sein; es wirkt in der Verbindung mit den anderen Alkaloiden stärker, als nach der für Kodein allein festgelegten Wirksamkeit entspricht. Diese Potenzierung durch Kodein wurde schließlich von Takahashi näher untersucht. Morphin mit Kodein gemischt hatte eine sehr viel stärkere stopfende Wirkung auf den Koloquintendurchfall der Katze, als die Summe der vorher bestimmten Einzeldosen ausmachte. $^1/_{20}$ der kleinsten, allein wirksamen Kodeindose mit $^1/_4$ der entsprechenden Morphindose zusammen eingespritzt, hatte noch sichere stopfende Wirkung, ja $^1/_{400}$ bis $^1/_{200}$ jener Kodeindose hatte bei Kombination mit der genannten Morphindose noch positive Wirkung. Hiernach läge also eine außerordentlich starke Potenzierung vor. Für Opiumtinktur und Pantopon ergab sich eine stärkere Wirkung als sie das Morphinäquivalent entwickelte, doch war die Wirksamkeit nicht mehr so groß wie die der kombinierten Morphin- und Kodeinäquivalente: die Restalkaloide reduzierten also die potenzierte Wirkung jener Alkaloide.

Diese experimentell erworbenen Tatsachen decken sich mit der klinischen Erfahrung und den am Menschen durchgeführten genauen Vergleichungen der Wirkungsstärke von Morphin und Opium (Zehbe[3])): Opium wirkt auf den Darm des Menschen stärker als die in ihm enthaltene Morphinmenge. Trotzdem ist es nicht überflüssig, auch am Meerschweinchenpräparat den Vergleich durchzuführen, denn nur durch Versuche am isolierten Organ sind wir imstande zu ent-

1) J. H. Padtberg, Über die Stopfwirkung von Morphin und Opium bei Koloquintendurchfällen. Archiv f. d. gesamte Physiologie Bd. 139, 1911, S. 318.

2) O. Hesse und P. Neukirch, Versuche zur Ermittelung der stopfenden Bestandteile im Opium (Pantopon). Ebenda Bd. 151, 1913, S. 309.

3) Max Zehbe, Über den Einfluß des Opiums und seiner Derivate auf die motorische Funktion des normalen menschlichen Darmkanales. Therapeutische Monatshefte Bd. 27, 1913, S. 406.

scheiden, ob die Potenzierung eine unmittelbare Änderung der Wirksamkeiten am Erfolgsorgan ist, oder durch mittelbare Einflüsse der Resorption oder Ausscheidung, also durch Änderungen von Giftzufluß und -Abgang zu erklären ist.

Am ausgeschnittenen Darm, und zwar dem des Kaninchens, liegen nur einige Angaben von Meißner vor, der keine Potenzierungen bei Kombination von Opiumalkaloiden beobachtete. Da aber Meißner mit seiner Auffassung, daß Morphin, Narkotin und Thebain beim isolierten Kaninchendarm lähmende Gifte seien, noch fast ganz isoliert steht, scheint es mir verfrüht, aus seinen Kombinationsversuchen schon jetzt bindende Schlüsse zu ziehen.

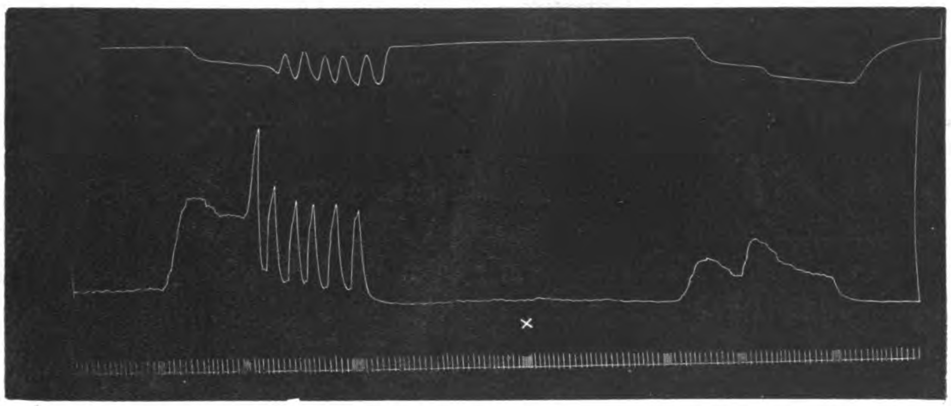


Fig. 32. Wirkung des Opiums (Pantopons) auf die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes. Der Druck wurde stufenförmig um je 10 mm Flüssigkeit gesteigert. Oben: Volumen. Unten: Längsmuskel. Nach Pantopon bei ×, Konzentration = 1 : 10 000 000 mit rund 1 : 20 000 000 Morphin, wird die Peristaltik unterdrückt bis auf ganz geringen Tonusanstieg der Längsmuskulatur.

Ich erwartete, am Meerschweinchendünndarm eine sich gegenseitig potenzierende Wirkung der Opiumalkaloide, deren Summe qualitativ nicht anders als Morphin wirkte (Fig. 32), zu sehen. Aber in fünf Versuchsreihen war das Ergebnis gleich und zeigte eine reine additive Wirkung. Zu diesen Versuchen wurden wieder benachbarte Dünndarmstücke verwendet, die gleichzeitig und durch die gleiche Hubvorrichtung alle 3 Minuten bis über ihren peristaltischen Schwellenwert hinaus gedehnt wurden.

1. Reihe: Darm A wurde mit Morphin (als salzsaures Salz) in Schwellenmengen, Darm B mit dem gleiche Morphinmengen enthaltenen Quantum von Tinctura Opii (aus einem analysierten Merckschen Opiumpräparat hergestellt) vergiftet, und dann wurde fortlaufend alle 3 Minuten das Verhalten von A und B, die Abschwächung und das Verschwinden ihrer Peristaltik geprüft.

2. Reihe, ganz analog durchgeführt mit auf Morphin analysiertem Pantopon von Hoffmann-La Roche & Co. In keinem Falle wirkte die Opiumtinktur oder das Pantopon stärker als die in ihm enthaltene Morphinmenge (Fig. 33).

3. Reihe: Da an anderen Funktionen die Morphinwirkung durch Narkotin sicher potenziert wird — die ursprünglichen Versuche Straubs haben neuerdings eine sehr wertvolle und exakte Stütze durch die Experimente von Macht, Herman und Levi[1]), die eine sehr starke Potenzierung der analgetischen Morphinwirkung durch Narkotin quantitativ nachwiesen, gefunden, — habe ich Morphin mit wechselnden Mengen von Narkotin (1 : 1 bis 1 : 10) gemischt auf den Darm A einwirken lassen, während B die gleiche Morphinmenge allein erhielt. Eine Potenzierung trat nicht auf. (Ebenso wenig konnte Zehbe am menschlichen Darm einen Wirkungsunterschied von Morphin und Morphin + Narkotin bei seinen Röntgenbeobachtungen auffinden.)

4. Reihe: Mit Rücksicht auf Takahashis Angaben, daß Morphin durch Kodein zu einer sehr erheblichen, durch Potenzen ausdrückbaren Wirksamkeitssteigerung (gemessen am Koloquintendurchfall der Katze) gebracht werden kann, habe ich in einer weiteren Reihe Darm A mit einem Gemisch von Morphin $\frac{x}{1000}$ mg + Kodein $\frac{75x}{1000}$ mg (da die Wirkungsstärke des Kodeins = $^1/_{75}$ der Morphinwirkungsstärke), Darm B dagegen mit $\frac{2x}{1000}$ mg Morphin vergiftet. Auch in dieser Reihe fehlte jede Potenzierung. Ein Teil Morphin + ein Wirksamkeitsäquivalent Kodein war nicht wirksamer als zwei Teile Morphin.

Somit kann Takahashis Potenzierung von Morphin durch Kodein nur ein Spezialfall sein, oder er ist durch die Versuchsanordnung, bei der Resorption und Ausscheidung und zwei Angriffsmöglichkeiten, auf die Peristaltik und auf die exsudative Wirkung der Koloquinten mitwirken, zu erklären. Bei unmittelbarer Einwirkung auf das Organ habe ich keine Beeinflussung der Morphinwirkung durch Kodein oder die anderen Nebenalkaloide erhalten. Von letzteren wurde in Reihe 5 noch Morphin + Papaverin mit Morphin + biologischem Morphinäquivalent der verwendeten Papaverinmenge (Verhältnis

1) D. I. Macht, N. B. Herman und Ch. S. Levy, A quantitative study of the analgesia produced by Opium alcaloids, individually and in combination with each other, in normal man. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics Bd. 8, 1915, S. 1.

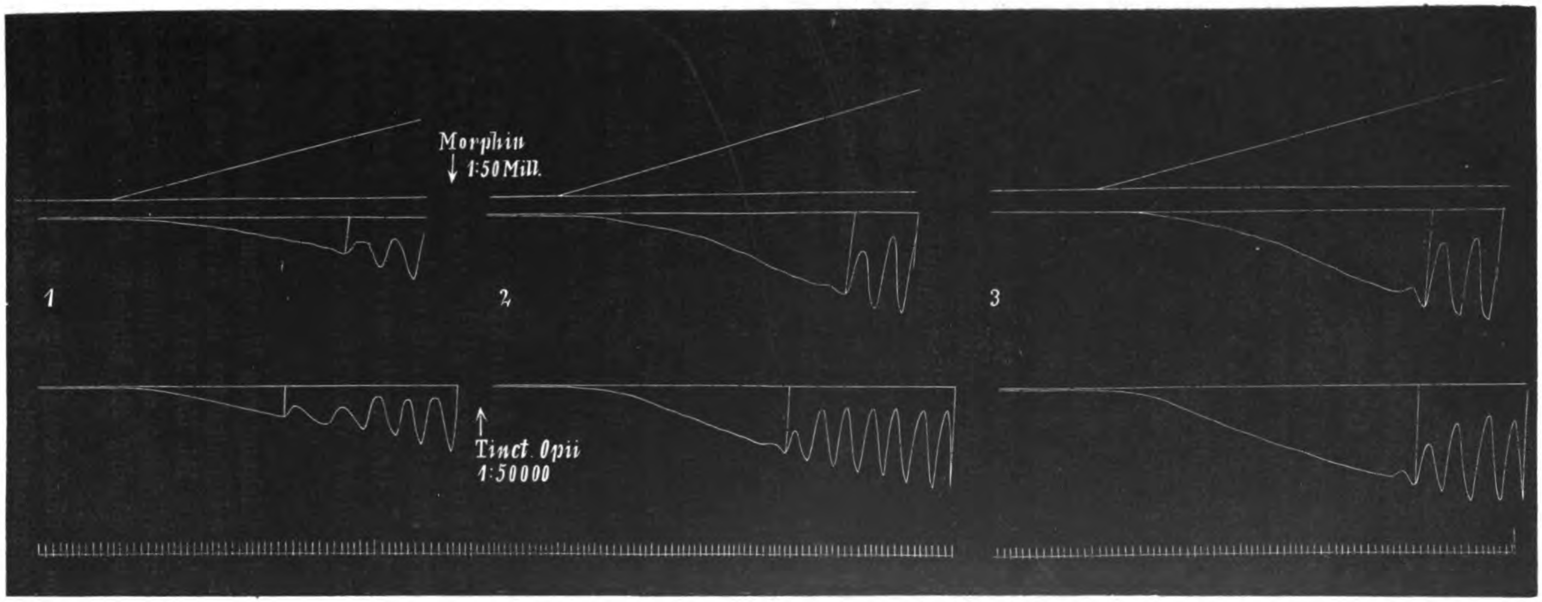


Fig. 33. Vergleich der Wirkung von Morphin mit der Wirkung der 100fachen Menge Tinctura Opii simplex.

1 3,59 Uhr: Normale Kurve der beiden Darmstücke.
2 4,11 Uhr: 10 Minuten nach Morphin 1 : 50 000 000 (als salzsaures Salz): obere Kurve und nach Tinctura Opii 1 : 50 000 mit 1 : 50 000 000 Morphin: untere Kurve.
3 4,25 Uhr: 24 Minuten nach der Vergiftung.

Der Tonus nimmt bei beiden Präparaten gleich stark ab, die peristaltische Schwelle rückt gleich weit vom Beginn des Druckanstieges (1 mm in 2 Sekunden) fort. (Vor und nach *2* wurde je eine weitere Prüfung mit entsprechendem Ergebnis vorgenommen.)

1:100) geprüft, auch hier folgte lediglich Addition der Einzelwirkungen.

Wie schon oben erwähnt wurde, gaben die bisherigen Tierversuche keine befriedigende Erklärung für die antidiarrhoische Opium- und Morphinwirkung und die spasmenlösende Wirkung des Atropins in der Therapie am Menschen. Gegen den ausschließlichen oder vorwiegenden Angriff des Morphins auf den Magen und das Rektum bei normalem Ablauf der Dünndarmbewegungen sprechen nicht nur die klinischen Beobachtungen. Es sind vielmehr in letzter Zeit auch experimentell gewonnene Tatsachen mitgeteilt worden, die es sicherstellen, daß Morphin und Opium den menschlichen Dünndarm weit stärker angreifen, als dies nach den bekannten Palschen und Magnusschen Tierexperimenten zu erwarten war.

Schapiro[1]) sah zwar keine deutliche Veränderung des Dünndarmtonus, doch war die Dünndarmpassage in den unteren Dünndarmabschnitten z. T. sehr erheblich verzögert. Ebenso stellte Mahlo[2]) bei der Röntgendurchleuchtung nach Bariumsulfateinnahme eine erhebliche Verlängerung der Zeitspannen fest, während deren Dünndarmschatten zu sehen waren. Nach Zehbe[3]) wird die Dünndarmpassage durch Opium um etwa $^1/_3$ der Normalzeit verlängert. Morphin wirkte weniger stark als Opium mit gleichem Morphingehalt. (Danach wird beim Menschen anders als beim Meerschweinchen die Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums verstärkt, sei es infolge höherer relativer Wirksamkeit des Papaverins, das ja beim Menschen in seiner Wirksamkeit dem Morphin viel näher steht als ich beim Meerschweinchen fand, sei es infolge potenzierender Einflüsse.)

Hiernach scheint mir die Annahme berechtigt zu sein, daß der menschliche Dünndarm sich gegen Morphin und Opium wie der Meerschweinchendünndarm verhält: sein Tonus wird gelähmt und dadurch wird die peristaltische Welle erst bei abnorm hoher Wandspannung ausgelöst.

1) N. Schapiro, Über die Wirkung von Morphium, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Magen-Darmtraktus des Menschen und des Tieres. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 151, 1913, S. 65.

2) A. Mahlo, Über die Wirkung des Opiums auf den menschlichen Magen-Darmtraktus. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 110, 1913, S. 562.

3) M. Zehbe, Über den Einfluß des Opiums und seiner Derivate auf die motorische Funktion des normalen menschlichen Magen-Darmkanales. Therapeutische Monatshefte Bd. 27, 1913, S. 406.

Über die Atropinwirkung auf den menschlichen Dünndarm liegen neuere Angaben von Katsch[1]) vor. Auch dies Alkaloid verlängert die durch Röntgendurchleuchtungen festgestellte Dünndarmzeit; der verbreiterte Schatten des Dünndarmes und die verstrichenen Kerkringschen Falten wiesen auf Tonusabnahme der Ringmuskulatur hin. Also besteht auch für Atropin analoge Wirkung auf den Dünndarm des Menschen und des Meerschweinchens.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Bei langsam anwachsender Dehnung durch steigende Innenfüllung reagiert der ausgeschnittene Meerschweinchendünndarm zunächst mit Tonusänderungen in seinen beiden Muskellagen. Der Längsmuskeltonus wird stark vermehrt, so daß sich das gedehnte Darmstück bis auf $^2/_3$ der Anfangslänge verkürzen kann. Gleichzeitig fließt von jeder gedehnten Ringmuskelstelle Tonus in die stomachal benachbarten Ringmuskeln ab. Mit fortschreitender Wandspannung wird ein kritischer Punkt erreicht, in dem das Spiel entleerender peristaltischer Wellen einsetzt. Die Lage dieses kritischen Punktes zum Dehnungsbeginn ist abhängig von der Geschwindigkeit des Dehnungszuwachses und dem Tonus der Ringmuskeln: je rascher der dem Dehnungszuwachs entgegenstehende Muskelwiderstand überwunden wird und je größer dieser Widerstand = der Muskeltonus ist, um so näher liegt der kritische Punkt bei dem Spannungswert Null und umgekehrt.

2. Der Ablauf der peristaltischen Wellen, die durch gleich frequente aber nicht gleichzeitige rhythmische Kontraktionen und Erschlaffungen der Ring- und der Längsmuskelschicht zu stande kommen, ist zwangsläufig. Die Wellen beginnen stets am stomachalwärts gelegenen Ende eines gleichmäßig gedehnten Darmstückes, da hier durch den erwähnten Tonusfluß der Muskelwiderstand gegen Dehnung am größten ist und der kritische Punkt zuerst überschritten wird. Die peristaltische Welle scheint ohne nervöse oder muskuläre Erregungsleitung durch mechanische Druckwirkung zum cöcalwärts liegenden Darmende fortgeleitet zu werden.

3. Bei anhaltender Wandspannung wird der Ringmuskeltonus fortgedehnt. An dem tonuslos gewordenen Darm erlischt die Peristaltik. Einige Minuten nach der Entlastung gewinnt der Ringmuskel

1) G. Katsch, Der menschliche Darm bei pharmakologischer Beeinflussung seiner Innervation. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen Bd. 21, 1914, S. 159.

wieder seinen ursprünglichen Widerstand gegen den Dehnungszuwachs und er wird durch erneute Dehnung am alten kritischen Punkt zu peristaltischer Tätigkeit erregt.

4. Die Abhängigkeit der Lage des kritischen Punktes von der Geschwindigkeit des Dehnungszuwachses und vom Muskelwiderstand beherrscht die Wirkungsart pharmakologischer Eingriffe. Wenn die Darmfüllung in abnorm kurzer Zeit erfolgt, wie z. B. nach der Einnahme salinischer Abführungsmittel und des von diesen festgehaltenen Lösungswassers, so tritt die Peristaltik bei relativ geringer Dehnung auf. Das gleiche gilt für alle den Ringmuskeltonus steigernden Eingriffe (Änderungen des osmotischen Druckes, Zugabe von Pilokarpin oder Physostigmin), während alle tonusherabsetzenden Mittel den kritischen Punkt vom Nullpunkt des Dehnungsbeginnes entfernen und schließlich die Peristaltik ganz aufheben.

5. Die den Tonus und die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes lähmenden Mittel haben auf die Dünndarmperistaltik anderer Säugetiere oft andere Wirkung. Es gibt keine einheitliche Pharmakologie der Darmperistaltik der gesamten Säugetierreihe. (Vgl. die Zusammenstellung in Tabelle 3.)

Tabelle 3.

Übersicht über die Wirkung von Alkaloiden auf die Dünndarmperistaltik verschiedener Säugetiere.

	Pilokarpin, Physostigmin	Nikotin	Kokain	Atropin	Morphin, Kodein	Thebain	Narkotin	Papaverin
Hund	reine Erregung	kurze Hemmung, dann Erregung	Erregung	Hemmung	Erregung	—	—	Hemmung
Katze	»	»	»	wechselnd	Hemmung	—	—	»
Kaninchen	»	»	»	»	Erregung	Erregung, dann Hemmung	Erregung	»
Meerschweinchen	»	starke Erregung, dann Hemmung	reine Hemmung	reine Hemmung	reine Hemmung	reine Hemmung	»	»

6. Die klinischen Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß der menschliche Dünndarm dem Dünndarm des Meerschweinchens pharmakologisch näher steht, als den Dünndärmen der bisher unter-

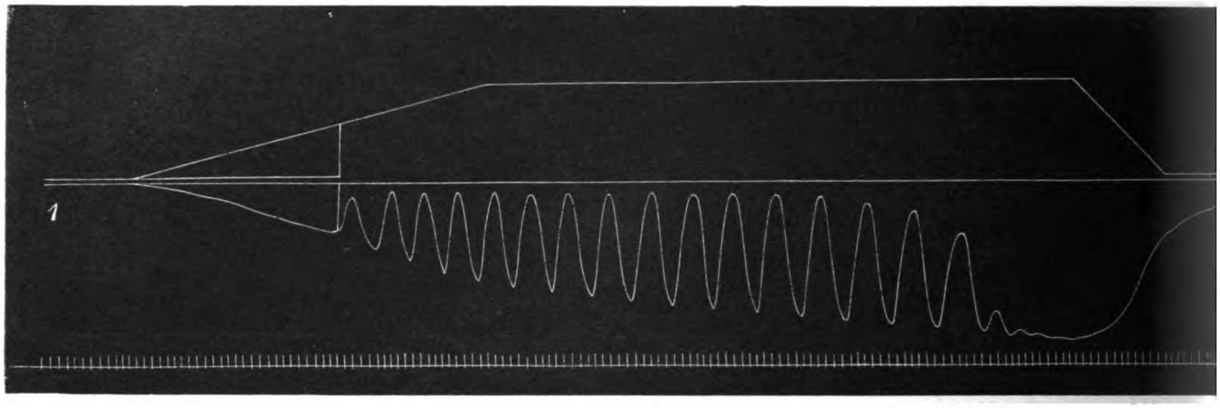


Fig. 9. Ermüdung der Peristaltik infolge Abnahme des Widerst

1. (12,27 Uhr): Normale Volumenkurve bei einem Druckanstieg von 1 mm in 2 Sekunden. Die e
Höhe gehalten und 12 Uhr 29 Minuten 15 Sekunden nach spontanem Erlöschen der
2. (12,30 Uhr): 45 Sekunden nach der Entlastung wird von neuem gedehnt. Die Dehnbarkeit des
3. (12,36 Uhr): Nach einer Pause von 5 Minuten ist die Dehnbarkeit der Ringmuskulatur wieder fa
peristaltische Welle.

(Bei ✕ wurde der Volumschreibhe

Druck

Länge

Volumen

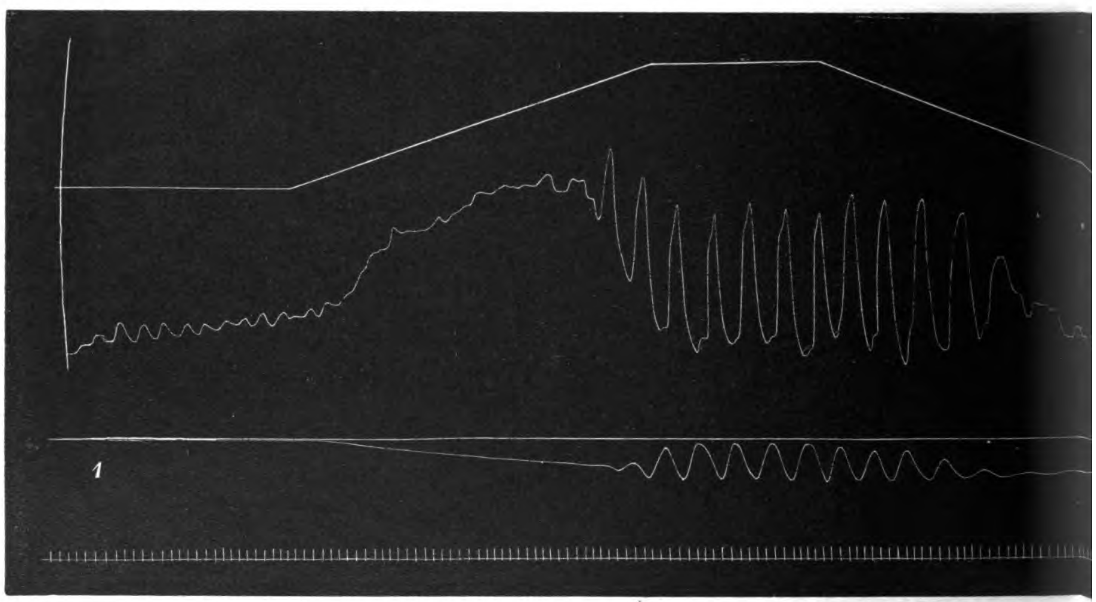


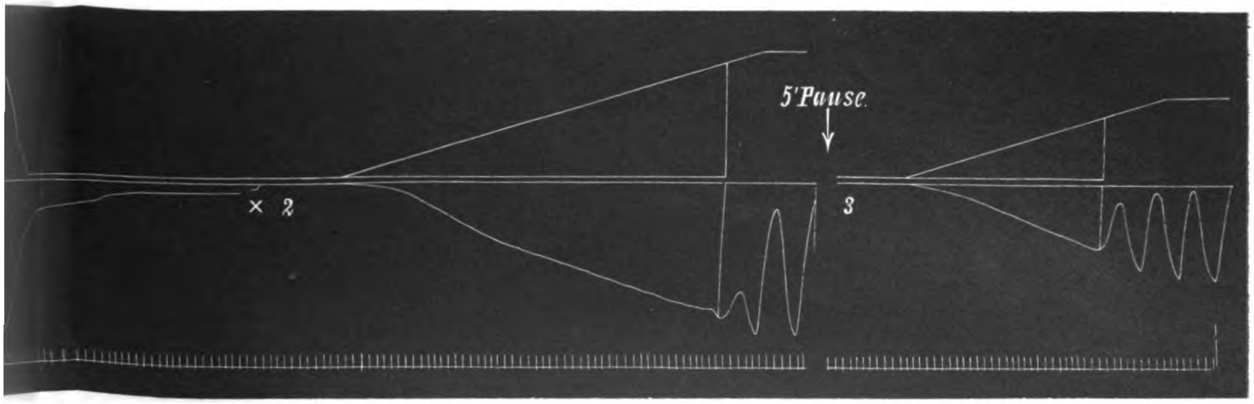
Fig. 30. Wirkung des Thebains auf die Perist

1. (4,17 Uhr): Normale Kurve.
2. (4,23 Uhr): 2 Minuten nach Zusatz von Thebain, Konzentration 1 : 50 000, als salzsaures Salz.

Geschwindigkeit des Druckanstie

Trendelenburg.

Verlag von F. C. W. V



standes, den die Ringmuskulatur der Dehnung entgegensetzt.

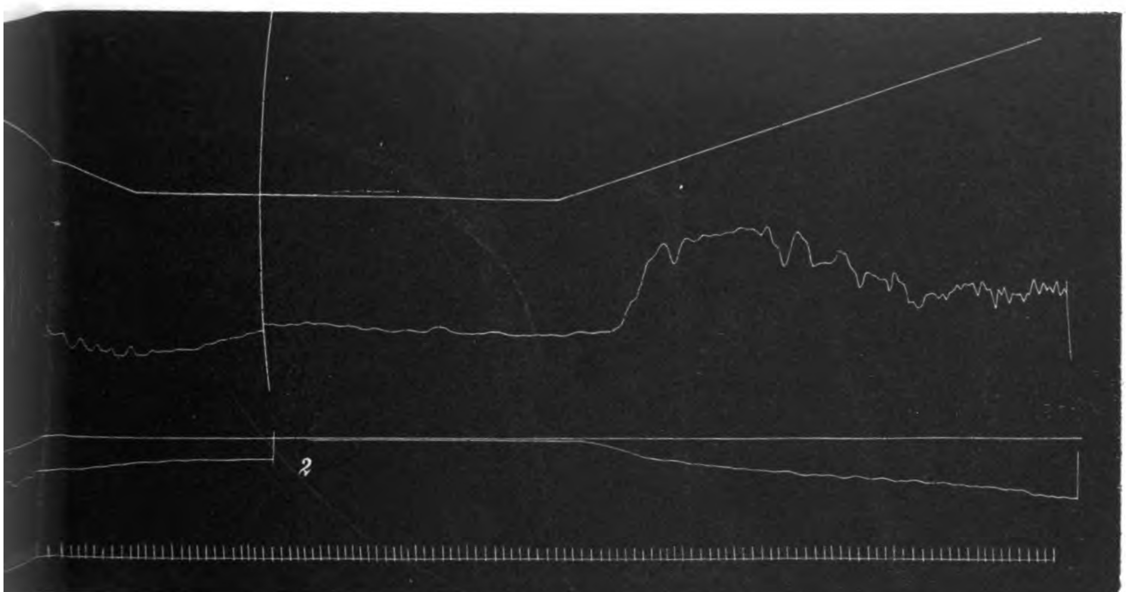
erste peristaltische Welle tritt beim Druck **14 mm** auf. Bei 24 mm wird der Druck auf gleicher

er Peristaltik auf 0 mm zurückgebracht.

Darmes ist viel größer als bei 1, und die erste peristaltische Welle erfolgt erst bei **27 mm.**

st auf den ursprünglichen Wert zurückgegangen. Schon bei **14,5 mm** Druck erscheint die erste

bel auf die Nullinie gebracht.)



staltik des Meerschweinchendünndarmes.

eges: 1 mm in 2 Sekunden.

Vogel in Leipzig

suchten Säugetiere. Die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes wird durch Atropin und Opium (Morphin) ohne alle Erregungserscheinungen gehemmt; Morphin ist schon in der Konzentration 1 : 100 Millionen wirksam.

7. Die vorgeschlagene Einteilung der Opiumalkaloide in darmerregende Phenanthrenabkömmlinge und in darmlähmende Isochinolinabkömmlinge hat keine allgemeine Gültigkeit. Eine gegenseitige Potenzierung der Wirkungen der Opiumalkaloide konnte am ausgeschnittenen Meerschweinchendünndarm nicht nachgewiesen werden.

Für diese Arbeit erhielt ich eine Unterstützung von der Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft, für die ich an dieser Stelle meinen Dank abstatte.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Zürich
und aus der Schweizerischen Anstalt für Epileptische in Zürich.

Untersuchungen über den Kochsalzwechsel und über die Beziehungen zwischen Chlor- und Bromnatrium beim genuinen Epileptiker.

(Ein Beitrag zur Brombehandlung der Epilepsie.)

Von

Dr. med. et phil. **Jos. Markwalder.**

Mit 16 Figuren.

Die therapeutische Verwendung von Bromiden (1) folgte unmittelbar der Entdeckung des elementaren Broms und der Gewinnung seines Kalisalzes aus den »Salzgärten« zu Montpellier durch den Apotheker Balard im Jahre 1826 (1a). Die auffallende Ähnlichkeit des chemischen Verhaltens von Bromkalium mit den Eigentümlichkeiten des Jodkali gab vorerst dazu Veranlassung, den arzneilichen Wert des Mittels in einem bereichernden Ersatz der ausschließlichen Jodmedikation zu vermuten. Zugleich mit der Erkenntnis ihrer antiluetischen Unwirksamkeit gelangte dann die Beobachtung von dem sedativen Einfluß der Bromsalze auf die sensiblen und motorischen Funktionen zum Durchbruch. Diese schienen verändert im Sinne von allgemeinen, muskulären Ermüdungserscheinungen, einer Erschwerung des Ablaufs geistiger Vorgänge, einer Herabsetzung der geschlechtlichen Erregbarkeit, der Hautsensibilität, der Hautreflexe usw.

Im Jahre 1864 benützte Sir Charles Locok (2) zum erstenmal mit aufsehenerregenden »Heilerfolgen« bei Epilepsie Bromkalium. Inzwischen war von einer stattlichen Zahl namentlich französischer Forscher versucht worden, die physiologische und therapeutische Wirkung des Bromkaliums aufzuklären. Ein besonderes Verdienst erwarb sich Voisin (3), der in klassischer Schilderung die klinischen Erscheinungsformen der Brombehandlung, namentlich auch bei Epi-

lepsie, festlegte. Zugleich suchte er das Indikationsgebiet der Bromtherapie abzugrenzen und kämpfte so mit Erfolg gegen die Sucht, das neue Medikament kritiklos als Universalheilmittel auszurufen. Im Hinblick auf die erst allmählich einsetzende Entwicklung der analytischen Chemie ist es natürlich, daß sich in diesen Beobachtungen meist nur die Empirie der äußeren Beobachtung offenbarte. Als heilsames Prinzip der Bromkalibehandlung galt fast allgemein der Bromgehalt des Mittels, bis Eulenburg und Gutmann (4) dafür eintraten, daß der physiologische und toxische Einfluß des Kaliumbromides sich ausschließlich in der Wirkung als Kalisalz erschöpfe. In ziemlich geschlossener Einheit (5) bewahrte die französische Schule die Annahme einer spezifischen Bromwirkung, während zahlreiche deutsche Forscher den Anschauungen von Eulenburg und Gutmann beipflichteten. Eine besondere Stütze für deren Ansicht ergab sich aus der namentlich von Traube bearbeiteten Toxikologie der Kaliverbindungen. Als Therapeut verwies W. Sander (6) auf die Indifferenz des Broms der Epilepsie gegenüber, indem er auch durch Chlorkali Heileffekte erzielt haben wollte. Ganz besonders aber war es C. Binz (7), der mit der ganzen Schärfe seines streitbaren Temperamentes jeden traf, der es wagte, sich zum Glauben an die besondere Wirkung des Anions im Bromkalium zu bekennen. Vermittelnd bemühten sich Nothnagel (8) und Rabuteau (9). Rabuteau war auch mit der erste, der mit dem vorläufig allerdings noch dürftigen Rüstzeug der chemischen Analyse das Schicksal des in den Organismus eingeführten Bromsalzes zu ergründen suchte. Er beobachtete die rasche Resorption, beschrieb den Einfluß auf die Diuresengröße und wies nach, daß die Ausscheidung des Broms fast vollständig durch die Nieren und nur in verschwindend geringer Menge durch Fäzes, Speichel und Schweiß erfolge. Dabei entging ihm auch die Tatsache nicht, daß ganz entgegen dem prompten Ausscheidungsvermögen für Chloride der menschliche Organismus ein einfaches Verhältnis zwischen Ein- und Ausfuhr bei Darreichung von Brom nicht aufweist. Er zeigte bereits, daß die Bromelimination sich auf den Verlauf von Wochen hin erstreckt. Ein besonderes Interesse gewinnen für die retrospektive Betrachtung die zu derselben Zeit unternommenen Arbeiten des Amerikaners Bill (10). Im Anschluß an die experimentell gesicherte Beobachtung, daß nach Gaben von Bromkalium eine vermehrte Ausscheidung von Chlorkalium und eine zeitweilige Aufspeicherung von Bromnatrium erfolgte, entwickelte er Vorstellungen, die wie die Intuition heute disputierter Theoreme erscheinen. Bill erfaßt den klinischen Effekt des Bromkali als den Ausdruck

einer eigentümlichen »Salzwirkung« im Sinne eines Ersatzes von Chlor durch Brom, und zur Bekämpfung eventueller Zufälle im Verlauf der Bromtherapie empfahl er bereits ausdrücklich Kochsalz. Doch wurden die Befunde von Bill einer weiteren Beachtung anscheinend nicht wert gefunden.

In den Bereich allgemeineren Interesses rückte die Frage nach dem eigenartigen Verhalten der Bromide im Tierkörper erst wieder durch die Feststellungen von Külz (11) im Jahre 1887. Angeregt durch die Ideen von Maly (12) über den biologisch-chemischen Vorgang der Salzsäurebildung im Magen und im Anschluß an die negativ entschiedenen Versuche von Richet (13) bewies Külz die Fähigkeit des Organismus, gerade wie Chloride auch dargereichte Bromide zu zersetzen und als freie Bromwasserstoffsäure im Magen abzusondern. Zur eigentlichen Grundlage unserer exakt bewiesenen Kenntnisse über das Schicksal der Bromide im Tierkörper entwickelten sich die Versuche von Nencki (14) — Schoumow — Simanowsky, die in ihrer ursprünglichen Anlage eine Nachprüfung der eben geschilderten Ergebnisse von Külz erstrebten. In ihren an Hunden durchgeführten Experimenten bestätigten sie, daß im Gegensatz zu anderen körperfremden Stoffen Bromnatrium im Organismus zurückgehalten und als Kochsalzersatz verwertet wird. Sie stellten den durchgreifenden Parallelismus fest in der Verteilung von Chlor und Brom in den einzelnen Organen, nachdem sie erforscht hatten, daß der relative und selbst der absolute Chlorgehalt des Körpers in sehr konstanten Werten sich bewegt: Sie fanden dementsprechend, daß die Hauptmenge des Bromnatriums frei gelöst im Blute bzw. im Serum kreist, und von dort — zumal bei ungenügender Kochsalzzufuhr — nur sehr langsam durch die Nieren ausgestoßen wird. Diese Feststellungen wurden vertieft durch Versuche, die unter Kunkels Leitung von Büchner und Fell angestellt und von Fessel (15) veröffentlicht worden sind. Neben dem Studium der Anhäufung und der freien Verteilung von Brom in den einzelnen Organen galt das besondere Interesse dem Vorgang der Ausscheidung, und sie konnten eine wesentliche Beschleunigung der Bromausfuhr feststellen nach Darreichung größerer Gaben von Kochsalz. Daß diesen beim tierischen Organismus aufgedeckten Gesetzmäßigkeiten auch für den Menschen Gültigkeit innewohnt, hat Laudenheimer (16) behauptet. Leider hat er es unterlassen, seinen Aussagen durch Veröffentlichung des Analysenmaterials beweiskräftiges Ansehen zu verschaffen. Auf Grund seiner Versuche, die er als Assistent der Flechsigschen Klinik in Leipzig an jungen Epileptikern anstellte, entwickelte er entsprechend dem Stickstoff-

oder Kochsalzgleichgewicht der Stoffwechselphysiologie den Begriff des Bromgleichgewichtes, das nach Bildung eines in seiner Größe individuell schwankenden Bromdepots sich einstellen soll. Er gab auch an, daß beim Menschen das aufgespeicherte Bromnatrium zum größten Teil in Blut und Lymphe verbleibe, und daß durch Einverleibung großer Mengen von Kochsalz die Bromausfuhr bedeutend vermehrt und so das Bromdepot verringert würde. Dabei sollte bei chronischem Gebrauch von Bromnatrium ein gesetzmäßiger Einfluß auf die ausschlaggebenden Stoffwechselkomponenten, abgesehen vom Chlorhaushalt, nicht bestehen. Die von Laudenheimer ohne Belegzahlen in Thesen vertretenen Anschauungen wurden aufrecht erhalten durch Untersuchungen am Menschen von Hondo (17) und Hoppe (18). Immerhin sind die von C. Gerhard angeregten Ergebnisse von Hondo leider nur aus sehr kurzfristigen Beobachtungen gewonnen. Die Wichtigkeit einer quantitativen Feststellung der Verhältnisse, die den eigentümlichen Antagonismus zwischen Chlor- und Bromsalzen beherrschen, veranlaßte dann Cloetta durch H. v. Wyss (19) die Frage nach dem Verhalten der Bromide im tierischen Organismus erneut aufzuwerfen. Es kam dazu, daß die von früheren Autoren angewandten Methoden der quantitativen Brombestimmung für v. Wyss die wünschenswerte Sicherheit nicht zu bieten schienen. Übereinstimmend mit den bisherigen Forschungsergebnissen beobachtete auch v. Wyss die beträchtliche Aufspeicherung von Brom im Körper, der in der Folge eine entsprechende Einbuße seines Chlorgehaltes erfährt. Dagegen fiel ihm auf, daß »der Körper sich den Bromsalzen gegenüber durchaus passiv verhält«, und er stellte ganz entschieden in Abrede, daß »vermehrte Chlorzufuhr zu einer vermehrten Ausscheidung des gleichzeitig gereichten oder schon im Körper befindlichen Brom führt«. Die einfache Deutung dieser Befunde wurde der Theorie über das Wesen der Bromwirkung zugrunde gelegt. Diese letztere wurde somit überhaupt nicht als Folge eines spezifischen Einflusses des Bromions betrachtet, sondern ausschließlich als Folge der Chlorverarmung des Organismus. Damit schien der bereits 1868 von Bill vertretene Mechanismus der Bromwirkung neu entdeckt und auf eine experimentell gesicherte Grundlage gestellt zu sein.

Es war natürlich, daß die paradox, aber zutreffend scheinende Behauptung von v. Wyss im Streit der Meinungen auffiel. Eine eindrucksvolle Beweiskraft schien sie durch die später allerdings kritisch in anderer Richtung (44) gewerteten Versuche von Grünwald (20) zu empfangen. Danach sollte ein durch kochsalzfreie Ernährung und diuretische Reizung erzielter Chlormangel beim Kaninchen

Vergiftungserscheinungen zur Folge haben, deren Bild mit dem Syndrom der von v. Wyss beschriebenen chronischen Bromintoxikation täuschende Ähnlichkeit aufwies. Den heuristischen Wert der Theorie anerkannte v. d. Velden (21) durch klinische Beobachtungen, in denen er den Nachweis von der direkten Schädlichkeit der Chloride für den Epileptiker zu erbringen suchte. In unmittelbare Anlehnung an die theoretische Deutung der Untersuchungen von v. Wyss stellte Ulrich (22) seine ohne Stoffwechselkontrolle gemachten klinischen Befunde, welche die Heilwirkung des Kochsalzes in Fällen von Bromismus bewiesen.

Entschiedenen Widerspruch hielt der v. Wyssschen Auffassung Bönniger (23) entgegen. Es gelang ihm, die Bedeutung einer osmotischen Neutralsalzwirkung für die Bromide dadurch nachzuweisen, daß er das Leben eines aschearm ernährten Hundes durch Zugabe von Bromiden verlängern konnte. Endlich hat Laudenheimer (24) in einer Mitteilung »Zur Behandlung und Theorie des Bromismus« seine bereits erwähnte Auffassung der Bromwirkung wiederholt und durch die Kontrolle einer Chlor-Bromstoffwechselbeobachtung anschaulich bekräftigt.

Diese Gegensätzlichkeit der Meinungen über Verlauf und Verhalten des Chlor- und Bromwechsels, die durch Gegenüberstellung der anscheinend experimentell begründeten Theorie von v. Wyss mit den Feststellungen Laudenheimers am nachdrücklichsten zum Ausdruck kommen mag, ergab die unmittelbare Veranlassung zu den Untersuchungen, über die im folgenden berichtet wird. Wegleitend war hierbei zunächst nicht das Bedürfnis nach einer möglichen theoretischen Auslegung der Erscheinungen. Denn es ist klar, daß eine eindeutige Entscheidung der Frage, ob spezifische Bromionenwirkung oder Chlormangel im Blut das Wesen der Bromwirkung beherrsche, ohne weiteres nicht möglich ist. Es sei denn, daß ein Weg gefunden werden könnte, Bromide in den Körper einzuführen, ohne hierdurch zwangsläufig einer Verdrängung von Chloriden Vorschub zu leisten. Der Hinweis auf die außerordentlich häufige therapeutische Verwendung der Bromsalze namentlich bei Epilepsie, und weiter die möglichen Zufälle, die bei der Bromtherapie durch Salzretention insuffizienter Nieren oder infolge von gleichzeitigen Infektionskrankheiten entstehen können, heben aber das Problem über die Enge einer theoretischen Streitfrage hinaus.

Die Untersuchungen wurden in den Monaten Mai bis September 1910 ausgeführt. Aus äußeren Gründen erfolgt die Veröffentlichung erst heute.

Die Orientierung des Arbeitsprogrammes ergab sich nach folgenden Fragestellungen. Zunächst galt es durch chemisch kontrollierte und während beweiskräftiger Langfristigkeit durchgeführte Beobachtung

den Kochsalzwechsel und die Kochsalzwirkung beim genuin epileptischen Menschen

festzustellen. Über die anamnestischen Einzelheiten der beiden Kranken, die sich als individuell wohl differenzierte Typen der durchaus gleichsinnig laufenden Stoffwechselkontrolle unterzogen, wird anhangsweise Bericht erstattet. Doch muß hier hervorgehoben werden, daß Patient F. absolut bromfrei in die Untersuchung eintrat; Patient F. ist seit 21. März 1910 in der Anstalt für Epileptische in Pflege und war nie mit Brom behandelt worden. Es leuchtet ein, daß die eventuelle schädliche Wirkung einer Chloridanreicherung im epileptischen Körper nur dann bestimmt zu fassen ist, wenn der betreffende Organismus keine Bromladung führt. Patient G. ist seit 26. September 1899 in der Anstaltspflege und hatte in der früher üblichen Weise NaBr zugeführt bekommen. Zu Beginn dieser Untersuchung war der Urin vollständig frei von Brom.

Dann galt das Interesse

der Mechanik der Aufspeicherung von Bromid

im Körper. Einmal durch gleichzeitiges äquimoles und in den Dosen eventuell wechselndes Angebot von Kochsalz und Bromnatrium. In einer weiteren Reihe wurde neben der Standardkost ausschließlich Bromnatrium gereicht und hierbei der Verlauf des Bromspiegels zeitlich und der Höhe nach bestimmt. Dann wurde das Verhalten dieses Bromspiegels verfolgt im Wechselspiel mit äquimolekularen Kochsalzmengen, und zum Schluß wurde durch große Gaben von Kochsalz ohne gleichzeitige Bromzufuhr auf das vorher errichtete Bromdepot eingewirkt.

Krankengeschichten der beiden Epileptiker.

Patient F., geboren 18. Mai 1895. Seit 21. März 1910 in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische in Zürich.

Heredität. Vater war ein hochgradiger Potator, der im Rausch verunglückte. Er sei gutmütig gewesen, jedoch im Rausch gewalttätig. Die Mutter leide an häufigen Migräneanfällen. Großvater väterlicherseits war ein Schnapstrinker. Eine Schwester der Mutter leide hier und da an Zuckungen. Eine Schwester des Patienten starb jung an Lungenphthise.

Entwicklung. Patient selbst war in frühester Jugend angeblich gesund. Er lernte erst mit 3 Jahren gehen, war von Jugend auf dick und

plump und von jeher in der geistigen Entwicklung zurückgeblieben. Bereits am dritten Lebenstage sei Patient beim Baden blau geworden und habe nachher »schreiende Gichter« bekommen. Von dort an seien alle Tage mehrmals Konvulsionen mit Cyanose aufgetreten; später seien Anfälle alle 4 bis 6 Wochen beobachtet worden.

Status. Patient ist stark adipös, Gewicht: 99 kg. Er sieht mindestens 20 Jahre älter aus als er ist.

Geistig stark zurückgeblieben, besorgt in pedantischer und zuverlässiger Weise Haushaltungsgeschäfte.

Bromtherapie. Vom Dezember 1911 an fünf Sedobroltabletten, dann wurde zunächst auf vier und dann vom November 1912 an auf drei Tabletten reduziert. Im Dezember 1913 war Patient 4 Tage im Urlaub, er blieb 2 Tage ohne Medikation und prompt stellte sich eine Serie von Anfällen ein, am 30. Dezember einer, am 2. Januar 1914 drei und am 3. Januar fünf Anfälle. Die Dosis wurde wieder auf vier Tabletten erhöht, und Patient blieb anfallsfrei, mit Ausnahme einer Attacke am 7. März 1916. Vgl. Fig. 16.

Patient G., geboren den 9. März 1884, befindet sich seit dem 26. September 1899 in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische in Zürich.

Heredität. Die Mutter des Patienten war schwer nervös, eine Schwester litt an Epilepsie, eine andere Schwester an Dementia praecox.

Entwicklung. Patient selbst erkrankte bereits im dritten Altersjahr. Es sollen damals kurzdauernde Anfälle aufgetreten sein in Form von Absenzen mit heftigen Schmerzen im Leibe. Diese Anfälle wiederholten sich fünf- und sechsmal täglich. Im Jahre 1899 traten die ersten tonisch-klonischen Anfälle auf, und es seien dieselben namentlich nach Wein- und Biergenuß beobachtet worden. Die Anfälle wiederholten sich alle 2 bis 3 Tage. In der Anstalt für Epileptische wurden folgende Typen von Anfällen festgestellt:

1. Absenzen von einigen Minuten Dauer: Bewußtlosigkeit, Blaßwerden des Gesichtes, Patient macht dabei einige Schüttelbewegungen mit den Händen und plaudert einige unverständliche Worte.
2. Tonische Anfälle, eingeleitet mit einem lauten, durchdringenden Schrei, Blaßwerden, Drehen des Kopfes und der Augen nach links.
3. Typisch tonisch-klonische Anfälle mit generalisierten Konvulsionen.

Vor den Anfällen häufig Gereiztheit, zeitweise hypochondrische Klagen. Patient wurde ein ruhiger, stiller Gartenarbeiter, der bei sechs Sedobroltabletten gegenüber früher nur noch seltene Anfälle hat. Vgl. Tabelle der epileptischen Anfälle.

Das Gelingen unserer Arbeit wurde in ganz wesentlicher Weise gefördert durch die Unterstützung des ärztlichen Leiters der Schweizerischen Anstalt für Epileptische, und ich danke auch hier meinem Freunde, Herrn Dr. Ulrich, für das wertvolle Interesse.

Die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse wurde besonders gesichert durch die ständige, sachkundige Überwachung der beiden Kranken durch einen ausschließlich dieser Pflicht hingegebenen Wärter. Dieser war als ehemaliger Laborant eines chemischen Großbetriebes in exak-

ten Wägungen fachmännisch bewandert und verband mit einem zweckmäßig pedantischen Verantwortlichkeitsgefühl das nötige »quantitative« Verständnis für seine Verrichtungen. Wärter und Patienten bewohnten denselben Raum. Arbeit wurde von den Kranken nicht geleistet, ihr Leben war kontemplatives Vegetieren. Über die Dauer der eigentlichen Bettruhe wurde besonders Buch geführt. Im ganzen fanden natürlich die für Stoffwechselversuche maßgebenden Umstände volle Berücksichtigung.

Von der Aufstellung einer Stickstoffbilanz wurde abgesehen. Es ist bekannt (63), daß durch die Zufuhr von Bromnatrium die Stickstoffausscheidung in besonderer Weise nicht beeinflußt wird. Es kam vor allem nur darauf an, die Gesetzmäßigkeiten im Mineralstoffwechsel des genuinen Epileptikers zunächst mit Bezug auf Chlor, dann bei Zufuhr von Bromnatrium festzustellen unter den kurz vorher beschriebenen Gesichtspunkten. Daneben wurden die Verschiebungen im Wasserhaushalt aus der fortlaufenden Körpergewichtskontrolle, der Größe des unmerklichen Gewichtsverlustes einschließlich der in Harn und Kot ausgestoßenen Flüssigkeitsmengen abgeleitet.

Dem Chlorumsatz des Menschen galt im letzten Jahrzehnt die experimentelle Beschäftigung ungewöhnlich zahlreicher Forscher. Dabei kamen aber meist pathologische Zustände mit solcher Ausschließlichkeit zur Erörterung, daß es nicht selten schwer hielt, den klinisch gefundenen Tatsachen die wertbestimmende Folie zu geben, weil zum Vergleich die Kenntnis des normal physiologischen Verhaltens als Unterlage fehlte. Nachdem Kaupp (25) im Jahre 1855 zum erstenmal den Kochsalzwechsel des gesunden Menschen geprüft hatte, wird die Frage nach dem Schicksal des Chlornatriums im normalen menschlichen Organismus eigentlich erst in unserer Zeit wieder zum Problem. Die von Labbé und Marchoisne (26) im Jahre 1905 aus längeren Untersuchungsreihen gewonnenen Ergebnisse konnte Schwenkenbecher durch die Nachprüfung von R. Tuteur (27) bestätigen.

Für den gesunden Menschen besteht unter Voraussetzung genügend langer Zeiträume und bei gewöhnlicher, gemischter Nahrung ein Kochsalzgleichgewicht. Denn die üblichen Lebensbedingungen legen eine nach Gewohnheit und Geschmack allgemein natürlich wechselnde, individuell aber ziemlich konstante Schwelle der täglichen Kochsalzzufuhr. Deshalb hält sich auch die Höhe der täglichen Chlorausscheidung trotz aller Schwankungen in der Nähe eines gewissen Mittelwertes.

Um den Beginn unserer Stoffwechselbeobachtung nach Möglichkeit ohne brüsken Übergang direkt an die gewohnten Verhältnisse anzuschließen, bestimmte ich in orientierenden Vorversuchen die 24stündige Chlorausscheidung im Harn der beiden Patienten. Für eine gewisse Gleichmäßigkeit der Kochsalzzufuhr bot die notwendigerweise nach einem bestimmten Schema zubereitete Anstaltskost besondere Gewähr. Die tägliche Erneuerung im Kochsalzgehalt der beiden Patienten konnte mit durchschnittlich 7 g Chlor bestimmt werden. Diese gewohnte Größe der Salzzufuhr wurde den Untersuchungen zugrunde gelegt.

Den bereits geschilderten, sehr zweckmäßigen Eigenschaften des Aufsicht übenden Wärters war es besonders mitzuverdanken, daß während der ganzen monatelangen Versuchszeit eine täglich qualitativ und quantitativ gleichmäßige Ernährung durchzuführen war.

Die Zusammensetzung dieser täglichen Standardkost für Patient F. und deren kalorischer Wert sind in der folgenden Tabelle nach König (28) wiedergegeben. Der Chlorgehalt wurde durch eigene, wiederholte Analysen bestimmt.

Nahrungsmittel	g	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrat g	Nettokalorien	H_2O g
Milch	1900	63	67,5	85,5	1235	1615
Zwieback	300	26	3,0	225,0	1056	40
Reis	100	8	0,2	76,0	330	14
Hafermehl	50	8,2	3,6	34,0	200	3,0
Ringäpfel (getrocknet)	100	1,0	1,0	60,0	258	—
Rohrzucker	40	—	—	40	160	—
Käse	50	12,0	15,0	2,0	202	16,0
Wassergehalt der fertigen Speisen	950	—	—	—	—	950
Summe	3440	114,2	90,2	484,5	3441	2639

Diese Standardkost wurde für beide Patienten besonders zubereitet. Sämtliche Wägungen wurden vom Wärter besorgt. Hafermehl und Reis wurden mit je 2 g NaCl zu Suppe bzw. zu einem Brei von je 350 bzw. 400 g durch Wasserzusatz aufgekocht. Die Ringäpfel von 100 g rohem Trockengewicht wurden mit 40 g Rohrzucker und Wasser zu einem Kompotte von 400 g verarbeitet. Über die Bilanz der Nahrungszufuhr wurde vom Wärter genau und täglich Buch geführt.

Die zeitweilig wiederholte Analyse dieser Nahrung ergab einen Chlorgehalt von 7,52 g.

Patient G. erhielt als Zugabe zu der oben beschriebenen Standardkost täglich abends 50 g Butter. Dadurch erhöhte sich für G. der Nettobrennwert um etwa 392 Kalorien, während der Chlorgehalt von 7,52 g auf 7,60 g anstieg.

Bei einem Körpergewicht von etwa 89 kg zu Beginn der Untersuchung betrug die tägliche kalorische Zufuhr per Kilogramm etwa 40 Kalorien für Patient F. und bei einem Anfangsgewicht von etwa 60 kg für Patient G. etwa 64 Kalorien per Kilogramm und Tag von 24 Stunden. Wir hielten uns mit Absicht an diese beträchtlichen relativen Unterschiede im Brennwert der täglichen Nahrung. Es schien interessant, auf diesem Wege das Verhalten des allgemeinen Körperbestandes bei quantitativ und qualitativ wechselndem Salzangebot zu betrachten. Dazu besaß Patient G. eine — bei Epileptikern nicht seltene — stark entwickelte Eßgier. Endlich galt es im Interesse einer möglichst widerstandslosen Durchführung der wochenlangen Beobachtung jeden Anlaß zu Eifersüchteleien eventuell infolge gemutmaßter Bevorzugung des einen oder anderen peinlich zu vermeiden, was auch vollkommen gelang. Andererseits war für Patient F. die Zufuhr von etwa 40 Kalorien per Kilogramm und Tag sehr reichlich bemessen mit Rücksicht auf die bloß vegetativen, von keinerlei Arbeitsleistung beanspruchten Lebensbedingungen. Auf diese Weise war der absolute Chlorgehalt der täglichen Nahrung für beide Versuchspersonen praktisch derselbe: 7,52 g für Patient F. und infolge Zulage von 50 g Butter 7,60 g für Patient G.

Um die beabsichtigte Zufuhr größerer Salzmengen ohne Durstgefühl und ohne störenden Gleichgewichtssturz im Wasserhaushalt zu ermöglichen, wurde sofort mit Beginn der Beobachtung die tägliche Wasseraufnahme hochgehalten.

Die Einstellung auf die Standardkost erfolgte am 22. Mai 1910 und der eigentliche Beginn der wiedergegebenen Untersuchung am 1. Juni.

Der Versuchstag begann um 7 Uhr vormittags. Dann folgten die einzelnen Mahlzeiten, deren Zeit stets pünktlich eingehalten wurde.

Um	7,30 Uhr	a. m.	500 ccm Milch, 100 g Zwieback,
»	9,30 »	» »	400 » » 50 » »
»	12,00 »	Mittag	350 » Hafersuppe, 400 g Reisbrei, 200 g Kompotte,
»	4,00 »	p. m.	500 ccm Milch, 50 g Zwieback,
»	7,00 »	» »	500 » » 200 » Kompotte, 100 g Zwieback, 50 g Käse. Dazu nur Patient G. 50 g Butter.

Außerdem wurde als freies Getränk Wasser angeboten, und zwar je 300 ccm um ½10, 12 und 7 Uhr, also total 900 ccm für Patient F., und je 300 ccm um 12 und 7 Uhr, also total 600 ccm für Patient G.

Als Temperatur des Wohnraumes wurde der Mittelwert der morgens, mittags und abends bestimmten Maxima angenommen.

Von der 24stündigen Harnmenge wurde das Volumen und die Dichte gemessen. Nach Berechnung der Gewichtsmenge wurden mittels des Haeserschen Koeffizienten (30) die festen Harnbestandteile rechnerisch ermittelt.

Die Fäzes wurden ohne Abgrenzung feucht gewogen und in der üblichen Weise luftgetrocknet. Eine absolute Trocknung durch Vorbehandlung mit Alkohol usw. wurde nur in den Fällen einer Halogenbestimmung jeweils vorgenommen.

Der Chlorgehalt des Urins wurde nach Volhard bestimmt.

Zur Brombestimmung verfuhr ich nach der Methode von Berglund (29). Doch wurde an Stelle des von Berglund verwendeten Permanganats Chromsäure als Oxydationsmittel benutzt: eine von Herzfeld angegebene und später von v. Wyss veröffentlichte Modifikation der Berglundschen Originalvorschrift. Mir leistete die folgende Anordnung in jeder Hinsicht gute Dienste.

I. Reagenzien.

Chromsäure puriss.; Jodkalilösung 10%ig; Natriumthiosulfat $^1/_{10}$ normal; Phosphorsäure, spezifisches Gewicht 1,7, mit Wasser verdünnt im Verhältnis 1 : 4; Wasserstoffsuperoxydlösung 10 Volumprozent.

II. Apparatur.

a) ein Rundkolben von etwa 400 cbm Fassung, mit eingeschliffenem Glasstopfen und mit einem den Boden des Kolbens fast erreichenden Einlaufs- und einem kurzen Abzugsrohr. Das Einlaufsrohr erweitert sich nach außen trichterförmig und ist durch einen Glashahn verschließbar,

b) zwei stehende Gaswaschflaschen von je etwa 300 ccm Inhalt,

c) Anschluß an Saugpumpe.

III. Vorbehandlung des Urins.

Etwa 50 bis 100 ccm Urin werden mit analysenreinem Natrium bicarb. versetzt, im Nickeltiegel auf dem Wasserbad eingedampft und dann vorsichtig verascht. Die Asche wird mit heißem Wasser vollständig erschöpft und filtriert. Der wässerige Auszug muß farblos sein; erscheint das Filtrat verfärbt, so ist dasselbe erneut einzu-

dampfen und einer Soda-Salpeterschmelze zu unterwerfen. Das farblose Filtrat der Harnasche wird in kleiner Porzellanschale auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft.

IV. Praxis der Brombestimmung.

Der unter »Apparatur« beschriebene Rundkolben wird mit etwa 15—20 g krystallisierter Chromsäure beschickt und den beiden zusammengekuppelten Gaswaschflaschen, die mit 10 %iger Jodkalilösung aufgefüllt sind, vorgeschaltet. Die Batterie wird an die Saugpumpe angeschlossen, mit deren Hilfe während der ganzen Versuchsdauer ein reger, aber nicht stürmischer Luftstrom durch das System gesogen wird. Der Luftstrom wird entweder durch die Pumpe selbst oder durch den am Eingußrohr des Rundkolbens angebrachten Hahn reguliert. Die Luft muß natürlich »rein« sein. Ist die Apparatur so vorbereitet, so wird das durch Vorbehandlung des Urins gewonnene Analysenmaterial auf folgende Weise in den Rundkolben überführt. Die in Substanz vorliegenden Alkalisalze des Harns werden durch Phosphorsäure von der oben angegebenen Konzentration gelöst, wobei die Menge derselben empirisch so zu wählen ist, daß sich die Reaktion in phosphorsaurem Milieu vollzieht. Es genügen hierfür 10—20 ccm, die in einzelnen Portionen zur Lösung der Salze und zu deren Einspülung in den Kolben verwendet werden. Endlich wird die Schale durch etwa 15 ccm H_2O_2 quantitativ ausgespült. Weiter werden in etwa viertelstündigen Zwischenräumen je 10 ccm Wasserstoffsuperoxydlösung in den Rundkolben nachgegossen. Der Kolben selbst wird vorsichtig angewärmt. Nach Verlauf von etwa 45 Minuten wird die Verbindung mit der Saugpumpe unterbrochen und unmittelbar hierauf das in den Gaswaschflaschen frei gewordene Jod mittels Natriumthiosulfatlösung titrimetrisch bestimmt. Im Interesse zuverlässiger Resultate ist es durchaus nötig, daß die Harnsalze in möglichst konzentrierter Lösung zur Analyse gebracht werden. Diese Forderung wird am besten dadurch erfüllt, daß man die zum Versuch nötigen Reagenzien zugleich als Lösungsmittel verwendet.

Die vollständige, hier mitgeteilte Stoffwechselbeobachtung begann, wie bereits gesagt, nach einer achttägigen, unter Versuchsnahrung gehaltenen Vorbereitungszeit, am 1. Juni und wurde am 12. September geschlossen, dauerte also 104 Tage und zerfiel in 13 einzeln bearbeitete Perioden, deren Verlauf in 13 Doppeltabellen festgehalten wurde.

Die in ihrem Chlorgehalt konstante Versuchskost leitete die Untersuchung ein.

Periode			Dauer			
I	und	Ia	9	Tage	Standardkost.	Es folgen
II	»	IIa	13	»	»	+ 10 g NaCl = 6,06 g Cl,
III	»	IIIa	7	»	»	+ 15 g NaCl = 9,09 g Cl,
IV	»	IVa	25	»	»	+ 10 g NaCl = 6,06 g Cl + 8,8 g NaBr = 6,83 g Br,
V	»	Va	5	»	»	+ 15 g NaCl = 9,09 g Cl + 8,8 g NaBr = 6,83 g Br,
VI	»	VIa	7	»	»	+ 20 g NaCl = 12,12 g Cl + 8,8 g NaBr = 6,83 g Br,
VII	»	VIIa	6	»	»	+ 30 g NaCl = 18,18 g Cl + 8,8 g NaBr = 6,83 g Br,
VIII	»	VIIIa	18	»	»	+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br,
IX	»	IXa	9	»	»	+ 17,6 g NaBr = 13,67 g Br,
X	»	Xa	2	»	»	+ 20 g NaCl = 12,12 g Cl + 17,6 g NaBr = 13,67 g Br,
XI	»	XIa	1	»	»	+ 17,6 g NaBr = 13,67 g Br,
XII	»	XIIa	1	»	»	+ 20 g NaCl = 12,12 g Cl + 17,6 g NaBr = 13,67 g Br,
XIII	»	XIIIa	1	»	»	+ 30 g NaCl = 18,18 g Cl.

Kochsalz und Bromnatrium wurden als analysenreine Präparate von Kahlbaum bezogen, auf ihren Anionengehalt geprüft und stets trocken abgewogen. Bei der Dosierung der beiden Salze wurden äquimolekulare Mengen angewendet. Die Zufuhr geschah zugleich mit den Mahlzeiten meist mittags und abends, und es konnten die Salzmengen ohne Schwierigkeiten in den Speisen untergebracht werden.

Eindeutiger als umschreibende Worte schildern die Zahlenreihen der Analysenwerte und die daraus gewonnenen Kurvenbilder den Verlauf des Salzwechsels während der ganzen Beobachtungsdauer. Vgl. die Tabellen 1—13 und 1a—13a.

Die Bilanz des Chlorwechsels

gibt sowohl in ihren einzelnen Positionen wie im ganzen Abschluß zunächst darüber Ausweis, daß ebensowenig wie für den normalen, auch für den genuin epileptischen Menschen ein absolutes tägliches Chlorgleichgewicht einzustellen ist. Auch hier verschiebt sich der Chlorwechsel zwischen geringen Retentionen und entsprechend stärkeren Entladungen in beständiger Schwankung wie Ebbe und Flut. Wie sehr dabei der Einschlag individueller Eigenart in Betracht fällt, erläutert auch das Verhalten unserer beiden Kranken. Patient F. (vgl. Fig. 1—3) könnte als Paradigma dafür dienen, wie sich der Organismus durch Nierenausscheidung des Angebots an Kochsalz sowohl in den Gaben der gewohnten Standardnahrung, wie in den ansteigenden Dosen besonders vermehrter Zulagen prompt entledigt (Periode Ia—IIIa einschließlich). Umgekehrt scheinen die — unter durchaus gleichsinnigen Bedingungen wie beim Patienten F. erzielten — Verhältnisse des Patienten G. für eine länger dauernde Chloraufspeicherung im Körper zu zeugen (vgl. Fig. 4—6).

Trotzdem ist das Verhalten gegenüber Kochsalz in beiden Fällen grundsätzlich dasselbe, und die scheinbare Verschiedenheit des äußeren Verlaufs ist in allgemeinen Stoffwechselbedingungen begründet.

C. Voit (31), der mit seinen »Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes auf den Stoffwechsel des Hundes« seine Lebensarbeit einführte, sah »im Kochsalz ein Mittel, das die Säfteströmung im Körper stärker bewegt und dadurch Eiweißumsatz und Stickstoffausscheidung erhöht«. Durch Arbeiten, die ebenfalls (32) unter Voits Leitung entstanden, wurde allerdings später dem Kochsalz im allgemeinen eine stickstoffsparende Wirkung zuerkannt. Immerhin ist zugleich durch W. Straub (33) nachgewiesen, daß eine erhebliche Einschmelzung von Körpersubstanz als sekundäre Kochsalzwirkung zustande kommen kann, wenn infolge stärkerer Harnflut der Organismus eventuell der Schädigung durch Wassermangel ausgesetzt wird. Wir selbst haben — weil nicht im direkten Interessenbereich liegend — keine exakte N-Bilanz geführt, und es fehlen uns deshalb beweisende Belege, um in klarer Weise zu dieser Frage Stellung zu nehmen. Der Verlauf der Körpergewichtskurve des Patienten F. darf aber zweifellos mit entsprechender Wahrscheinlichkeit in diesem erklärenden Sinne gedeutet werden (vgl. Fig. 7). Natürlich ist auch eine Zehrung vom eigenen Körperbestand zum Ausgleich einer eventuell ungenügenden Nahrungszufuhr nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Doch würde die mögliche Wirksamkeit des zuletzt erwähnten

Tabelle 1.

Patient G. Standard

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körper-gewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins
Juni	1.	21	11	60,2	1250	200	1450	35	69	104	1275	131	1346	1663	121
»	2.	20	12	59,9	1800	123	1923	49	43	92	1751	80	1831	1771	118
»	3.	20	18	60,6	1650	94	1744	45	34	79	1605	60	1665	941	116
»	4.	21	18	60,7	1450	140	1590	40	49	89	1410	91	1501	2285	119
»	5.	21	18	60,3	2100	181	2281	55	58	113	2045	123	2168	2019	113
»	6.	20	24	60,2	2100	—	2100	54	—	54	2046	—	2046	1833	111
»	7.	20	24	60,5	1700	139	1839	46	45	91	1654	94	1748	1477	115
»	8.	21	24	61,0	900	223	1123	25	79	104	875	144	1019	1755	121
»	9.	23	16	61,2	1400	114	1514	38	41	79	1362	73	1435	2159	116
Mittelwert		21	—	—	1594	135	1730	—	46	—	—	88	—	—	117

Cl-Bilanz: Zufuhr 68,40 g,

Tabelle 2.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 10 g

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körper-gewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins
Juni	10.	23	12	62,4	2200	110	2310	62	37	99	2138	73	2211	1515	120
»	11.	20	9	61,9	2200	185	2385	61	64	125	2139	121	2260	1733	117
»	12.	19	24	61,0	2550	170	2720	69	60	129	2481	110	2591	2036	116
»	13.	19	20	61,8	1400	170	1570	40	61	101	1360	109	1469	1802	123
»	14.	18	14	61,6	1700	66	1766	48	28	76	1652	38	1690	2272	121
»	15.	17	12	61,6	1900	81	1981	50	37	87	1850	44	1894	2026	113
»	16.	17	19	62,0	1900	101	2001	52	40	92	1848	61	1909	1539	117
»	17.	17	12	62,6	2900	—	2900	78	—	78	2832	—	2832	523	116
»	18.	17	24	61,9	2600	202	2802	69	71	140	2531	131	2662	1771	114
»	19.	17	23	61,0	2300	119	2419	62	41	103	2238	78	2316	2761	115
»	20.	18	10	62,7	750	80	830	22	34	56	728	46	774	1442	125
»	21.	19	12	62,2	2200	—	2200	59	—	59	2141	—	2141	2091	115
»	22.	20	12	62,5	2300	136	2436	62	45	107	2238	91	2329	1159	116
Mittelwert		18	—	—	2069	109	2170	—	43	—	—	69	—	—	118

Cl-Bilanz: Zufuhr 177,58 g,

Periode I.

kost = 7,60 g Cl.

Reaktion	Cl-Ausscheidung in g		Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Bemerkungen
	%	absol. Menge	g	g	
alkalisch	0,52	6,47	+ 1,13	+ 1,13	
»	0,46	8,26	— 0,66	+ 0,47	
»	0,40	6,56	+ 1,04	+ 1,51	Schlaflose Nacht wegen Zahnschmerzen.
»	0,43	6,16	+ 1,44	+ 2,95	» » » »
»	0,32	6,77	+ 0,83	+ 3,78	» » » »
»	0,33	6,58	+ 1,02	+ 4,80	» » » » 8,00 Uhr a. m. tonisch-klonischer Anfall.
»	0,37	6,30	+ 1,30	+ 6,10	2,00 Uhr p. m. epileptischer Anfall.
»	0,45	4,03	+ 3,57	+ 9,67	5,15 Uhr a. m. und 12,30 Uhr p. m. je ein Anfall.
»	0,41	5,77	+ 1,83	+ 11,50	6,00 Uhr a. m. Schwindel.
»	0,41	6,30	—	—	

Ausfuhr 56,90 g, Differenz + 11,50 g.

Periode II.

NaCl = 6,06 g Cl, total = 13,66 g Cl.

Reaktion	Cl-Ausscheidung in g		Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Bemerkungen
	%	absol. Menge	g	g	
alkalisch	0,58	12,65	+ 1,01	+ 12,51	
»	0,61	13,28	+ 0,38	+ 12,89	
»	0,66	16,75	— 3,09	+ 9,80	Hypochondrische Verstimmung; matt.
»	0,86	12,03	+ 1,63	+ 11,43	» »
»	0,75	12,79	+ 0,87	+ 12,30	
»	0,57	10,79	+ 2,87	+ 15,17	4,15 Uhr a. m. schwerer Anfall; 6,00 Uhr a. m. sehr schwerer Anfall, Enuresis (Urin aufgefangen).
»	0,65	12,34	+ 1,32	+ 16,49	
»	0,60	17,45	— 3,79	+ 12,70	5,30 Uhr a. m. Anfall, keine Enuresis.
»	0,54	14,12	— 0,46	+ 12,24	Wenig geschlafen, sehr erregt; 12,00 Uhr mittags Schwindel.
»	0,53	12,08	+ 1,58	+ 13,82	Schlechter Schlaf.
»	0,84	6,31	+ 7,35	+ 21,17	
»	0,56	12,34	+ 1,32	+ 22,49	Viele Träume.
»	0,63	14,53	— 0,87	+ 21,62	
»	0,69	12,89	—	—	

Ausfuhr 167,46 g, Differenz + 10,12 g.

Tabelle 3.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 15 g

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins
Juni	23.	18	12	63,0	1850	178	2028	52	64	116	1798	114	1912	1450	120
»	24.	18	12	62,0	2400	212	2612	64	71	135	2336	141	2477	2385	115
»	25.	18	12	62,8	2650	—	2650	72	—	72	2578	—	2578	443	116
»	26.	17	11	62,0	1850	127	1977	51	43	94	1799	84	1883	2773	118
»	27.	16	10	62,5	1850	160	2010	52	58	110	1798	102	1900	1520	120
»	28.	17	12	62,6	2420	59	2479	66	28	94	2354	31	2385	1439	117
»	29.	19	12	63,0	2200	156	2356	59	56	115	2141	100	2241	1300	117
Mittelwert		18	—	—	2170	129	2302	—	46	—	—	82	—	—	117

Cl-Bilanz: Zufuhr 116,83 g,

Tabelle 4.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 10,0 g NaCl = 6,06 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Juni	30.	18	12	63,0	1530	—	1530	43	—	43	1487	—	1487	2498	120	alkal.
Juli	1.	17	10	63,9	2000	80	2080	54	29	83	1946	51	1997	1100	115	»
»	2.	17	12	63,8	2330	140	2470	63	48	111	2267	92	2359	1598	116	»
»	3.	17	12	63,5	2050	192	2242	57	66	123	1993	126	2119	2051	120	»
»	4.	16	12	63,6	2000	—	2000	54	—	54	1946	—	1946	1949	116	»
»	5.	16	12	63,6	2990	155	3145	82	60	142	2908	95	3003	901	118	»
»	6.	15	12	63,9	2280	134	2414	61	51	112	2219	83	2302	1400	114	»
»	7.	14	12	63,9	1990	102	2092	56	37	93	1934	65	1999	1864	120	»
»	8.	15	12	63,9	2960	148	3108	79	49	128	2881	99	2980	883	115	»
»	9.	16	12	65,0	1410	138	1548	41	48	89	1369	90	1459	1350	125	»
»	10.	17	11	64,7	2230	177	2507	62	62	124	2168	115	2283	1924	119	»
»	11.	18	12	64,9	1790	133	1923	51	46	97	1749	87	1836	1825	121	»
»	12.	18	12	64,3	2460	189	2649	68	65	133	2392	124	2516	2041	119	»
»	13.	18	11	64,5	2350	113	2463	65	39	104	2285	74	2359	1316	118	»
»	14.	19	12	65,4	1570	238	1808	43	86	129	1527	152	1679	2388	118	»
»	15.	20	12	64,2	2160	—	2160	62	—	62	2098	—	2098	3106	124	»
»	16.	21	12	64,9	1700	417	2117	49	138	187	1651	279	1930	1251	123	»
»	17.	22	10	65,2	2130	—	2130	60	—	60	2070	—	2070	1568	121	»
»	18.	22	11	65,7	1220	222	1442	37	77	114	1183	145	1328	2167	130	»
»	19.	21	12	65,3	2180	105	2285	61	39	100	2119	66	2185	2130	121	»
»	20.	20	12	66,1	1700	231	1931	50	84	134	1650	147	1797	1231	125	»
»	21.	21	12	66,0	2230	191	2421	61	69	130	2169	122	2291	1786	118	»
»	22.	22	12	66,6	1780	180	1960	51	66	117	1729	114	1843	1500	123	»
»	23.	21	12	66,3	840	96	936	25	34	59	815	62	877	3455	127	»
»	24.	20	10	66,2	2170	306	2476	61	102	163	2109	204	2313	1682	120	»
Mittelwert		18	—	—	1962	147	2070	—	52	—	—	96	—	—	160	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 341,50 g, Ausfuhr 329,67 g, Differenz + 11,83 g.

Periode III.

NaCl = 9,09 g Cl, total = 16,69 g Cl.

Reaktion	Cl-Ausscheidung in g		Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Bemerkungen
	%	absol. Menge	g	g	
alkalisch	0,82	15,07	+ 1,62	+ 23,24	
»	0,64	15,34	+ 1,35	+ 24,59	
»	0,65	17,22	— 0,53	+ 24,06	8,30 Uhr a. m. mittelstarker Anfall.
»	0,65	12,05	+ 4.64	+ 28,70	
»	0,76	14,12	+ 2,57	+ 31,27	
»	0,70	16,67	+ 0,02	+ 31,29	
»	0,71	15,54	+ 1,15	+ 32,44	11,00 Uhr a. m. Schwindel; 3,00 Uhr p. m. ein Anfall.
»	0,70	15,17	—	—	

Ausfuhr 106,01 g, Differenz + 10,82 g.

Periode IV.

+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br, total = 13,66 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,65	9,87	0,03	0,39	100 : 1,73	+ 3,79	+ 36,23	+ 6,44	+ 6,44	
0,63	12,60	0,06	1,20	100 : 5,79	+ 1,06	+ 37,29	+ 5,63	+ 12,07	
0,62	14,38	0,10	2,27	100 : 6,56	— 0,72	+ 36,57	+ 4,56	+ 16,63	
0,73	14,88	0,14	2,89	100 : 7,92	— 1,22	+ 35,35	+ 3,94	+ 20,57	
0,62	12,33	0,15	3,09	100 : 11,56	+ 1,33	+ 36,68	+ 3,74	+ 24,30	
0,59	17,49	0,18	5,31	100 : 11,87	— 3,83	+ 32,85	+ 1,52	+ 25,83	
0,59	13,34	0,28	6,42	100 : 17,60	+ 0,32	+ 33,17	+ 0,41	+ 26,24	
0,72	14,40	0,25	4,97	100 : 13,28	— 0,74	+ 32,43	+ 1,86	+ 28,10	
0,44	13,14	0,19	5,78	100 : 16,34	+ 0,52	+ 32,95	+ 1,05	+ 29,15	
0,79	11,09	0,32	4,44	100 : 15,09	+ 2,57	+ 35,52	+ 2,39	+ 31,54	
0,60	13,36	0,26	5,75	100 : 16,03	+ 0,30	+ 35,82	+ 1,08	+ 32,62	
0,75	13,40	0,33	5,90	100 : 16,34	+ 0,26	+ 36,08	+ 0,93	+ 33,55	
0,62	15,25	0,27	6,57	100 : 16,05	— 1,59	+ 34,49	+ 0,26	+ 34,81	
0,63	14,83	0,30	6,99	100 : 17,30	— 1,17	+ 33,32	— 0,16	+ 33,65	
0,68	10,68	0,32	4,95	100 : 17,06	+ 2,98	+ 36,30	+ 1,88	+ 35,53	10,30 Uhr a. m. leichter Schwindel.
0,74	15,90	0,36	7,71	100 : 17,71	— 1,24	+ 35,06	— 0,88	+ 34,65	
0,68	11,59	0,34	5,70	100 : 17,92	+ 2,07	+ 37,13	+ 1,13	+ 35,78	7,00 Uhr p. m. leichter Schwindel.
0,66	14,06	0,32	6,82	100 : 17,70	— 0,40	+ 36,73	+ 0,01	+ 35,79	
0,92	11,16	0,48	5,89	100 : 18,98	+ 2,50	+ 39,23	+ 0,94	+ 36,73	
0,63	13,80	0,33	7,28	100 : 18,97	— 0,14	+ 39,09	— 0,45	+ 36,28	
0,80	13,63	0,43	7,24	100 : 19,08	+ 0,03	+ 39,12	— 0,41	+ 35,87	7,40 Uhr p. m. leichter Schwindel.
0,62	13,78	0,32	7,14	100 : 18,70	— 0,12	+ 39,00	— 0,31	+ 35,56	
0,73	13,05	0,40	6,73	100 : 18,63	+ 0,61	+ 39,61	+ 0,10	+ 35,66	6,00 Uhr p. m. leichter Schwindel.
0,95	7,99	0,49	4,12	100 : 18,62	+ 5,67	+ 45,28	+ 2,71	+ 38,37	
0,68	14,67	0,36	7,75	100 : 19,00	— 1,01	+ 44,27	— 0,92	+ 37,45	
0,64	12,72	0,28	5,29	100 : 14,81	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 170,75 g, Ausfuhr 133,30 g, Differenz + 37,45 g.

Tabelle 5.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 15 g NaCl = 9,09 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Juli	25.	19	10	66,1	2680	121	2801	75	44	119	2605	77	2682	1412	120	alkal.
»	26.	18	12	66,7	1720	200	1920	49	69	118	1671	131	1802	1430	121	»
»	27.	18	12	66,9	2410	151	2561	66	48	114	2344	103	2447	1234	118	»
»	28.	19	12	66,4	1840	156	1996	53	49	102	1787	107	1894	2645	124	»
»	29.	19	12	66,3	1820	291	2111	52	101	153	1768	190	1958	2017	122	»
Mittelwert		19	—	—	2094	182	2278	—	62	—	—	122	—	—	121	»

Cl-Bilanz: Zufuhr 83,45 g, Ausfuhr 78,80 g, Differenz + 4,65 g.

Tabelle 6.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 20 g NaCl = 12,12 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Juli	30.	20	12	66,4	2180	137	2317	60	41	101	2120	96	2216	1585	118	alkal.
»	31.	21	10	66,6	2030	184	2214	59	65	124	1971	119	2090	1620	125	»
Aug.	1.	21	12	67,3	2030	102	2132	57	36	93	1973	66	2039	1228	121	»
»	2.	21	12	67,1	2070	182	2252	56	71	127	2014	111	2225	1956	118	»
»	3.	20	12	66,5	2170	158	2328	61	57	118	2109	101	2210	2495	120	»
»	4.	19	10	66,8	2600	261	2861	72	92	164	2528	169	2797	830	119	»
»	5.	19	9	66,8	2030	—	2030	57	—	57	1973	—	1973	1920	122	»
Mittelwert		20	—	—	2158	146	2305	—	52	—	—	95	—	—	120	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 138,04 g, Ausfuhr 126,06 g, Differenz + 11,98 g.

Tabelle 7.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 30 g NaCl = 18,18 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Aug.	6.	18	10	66,4	2310	170	2480	66	58	124	2244	112	2356	1840	123	alkal.
»	7.	18	10	66,5	2280	198	2478	67	67	134	2213	131	2344	1329	126	»
»	8.	18	10	66,2	2330	103	2433	69	41	110	2261	62	2323	1868	127	»
»	9.	19	10	66,3	2140	163	2303	63	58	121	2077	105	2182	1575	126	»
»	10.	18	10	66,7	2120	260	2380	62	93	155	2058	167	2225	1192	125	»
»	11.	18	10	67,0	2150	159	2309	62	56	118	2088	103	2191	820	124	»
Mittelwert		18	—	—	2221	175	2397	—	62	—	—	113	—	—	125	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 154,68 g, Ausfuhr 148,05 g, Differenz + 6,63 g.

Periode V.

+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br, total = 16,69 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,73	19,51	0,38	10,05	100 : 22,34	— 2,82	+ 41,95	— 3,22	+ 34,23	
0,78	13,42	0,38	6,52	100 : 17,73	+ 3,27	+ 44,72	+ 0,31	+ 34,54	
0,68	16,34	0,34	8,10	100 : 21,47	+ 0,35	+ 45,07	— 1,27	+ 33,27	4,15 Uhr p. m. leichter Schwindel.
0,89	16,32	0,42	7,69	100 : 17,30	+ 0,37	+ 45,44	— 0,86	+ 32,41	Nachtschweiße.
0,73	13,21	0,37	6,64	100 : 18,65	+ 3,48	+ 48,92	+ 0,19	+ 32,60	
0,76	15,76	0,38	7,80	100 : 19,50	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 34,15 g, Ausfuhr 39,00 g, Differenz — 4,85 g.

Periode VI.

+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br, total = 19,72 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,78	16,91	0,36	7,94	100 : 17,23	+ 2,81	+ 51,73	— 1,11	+ 31,49	5,30 Uhr p. m. leichter Schwindel; nachts starker Schweißausbruch.
0,98	19,91	0,42	8,54	100 : 18,70	— 0,19	+ 51,54	— 1,71	+ 29,78	
0,79	15,94	0,36	7,31	100 : 16,91	+ 3,78	+ 55,32	— 0,48	+ 29,30	11 Uhr a. m. leichter Schwindel.
0,84	17,35	0,35	7,27	100 : 15,68	+ 2,37	+ 57,69	— 0,44	+ 28,86	
0,84	18,74	0,36	7,70	100 : 15,85	+ 1,58	+ 59,27	— 0,87	+ 27,99	
0,75	19,58	0,32	8,87	100 : 19,70	+ 0,14	+ 59,41	— 2,04	+ 25,95	5,15 Uhr a. m. leichter Schwindel.
0,90	18,23	0,36	7,33	100 : 15,14	+ 1,99	+ 60,90	— 0,50	+ 25,45	
0,84	18,00	0,36	7,85	100 : 17,03	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 47,81 g, Ausfuhr 54,96 g, Differenz — 7,15 g.

Periode VII.

+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br, total = 25,78 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
1,06	24,46	0,37	8,64	100 : 15,43	+ 1,32	+ 62,22	— 1,81	+ 23,64	6,20 Uhr a. m. leichter Schwindel.
0,99	22,66	0,39	8,96	100 : 17,24	+ 3,12	+ 65,34	— 2,13	+ 21,51	7 Uhr a. m. leichter Schwindel.
1,16	26,91	0,37	8,71	100 : 14,16	— 1,63	+ 64,21	— 1,88	+ 19,63	2 Uhr p. m. u. 3,30 Uhr p. m. leichter Schwindel.
1,14	24,29	0,39	8,26	100 : 14,86	+ 1,49	+ 65,70	— 1,43	+ 18,20	
1,17	24,85	0,37	7,80	100 : 12,23	+ 0,93	+ 66,63	— 0,97	+ 17,23	
1,16	24,88	0,35	7,57	100 : 11,90	+ 0,90	+ 67,53	— 0,74	+ 16,49	4,20 Uhr p. m. starker, tonisch-klonischer Anfall.
1,11	24,68	0,37	8,32	100 : 14,64	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 40,98 g, Ausfuhr 49,94 g, Differenz — 8,96 g.

Tabelle 8.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 8,8 g NaBr

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Aug.	12.	18	13	66,9	2210	203	2413	60	71	131	2150	132	2282	1689	117	alkal.
»	13.	19	20	67,2	1600	—	1600	42	—	42	1558	—	1558	2095	114	»
»	14.	20	10	67,4	2470	199	2669	66	73	139	2404	126	2530	1156	115	»
»	15.	21	10	67,5	1050	137	1187	31	48	79	1019	89	1108	2705	126	»
»	16.	21	10	67,9	1980	118	2098	55	43	98	1925	65	1990	1528	118	»
»	17.	22	10	68,1	2470	213	2683	64	77	141	2406	136	2542	1213	111	»
»	18.	22	10	68,0	1990	199	2189	52	75	127	1838	124	1962	1946	111	»
»	19.	22	10	68,0	2150	126	2276	58	47	105	2092	79	2171	1681	116	»
»	20.	23	10	68,3	1520	200	1720	43	78	121	1477	122	1599	1912	123	»
»	21.	24	10	68,4	1370	194	1564	38	76	114	1332	118	1440	1400	118	»
»	22.	22	10	68,0	1610	—	1610	45	—	45	1565	—	1565	2736	121	»
»	23.	20	10	68,2	2290	236	2526	62	84	146	2228	152	2380	1319	117	»
»	24.	20	10	68,7	2360	177	2537	63	69	132	2297	108	2405	990	115	»
»	25.	20	10	68,6	2070	136	2206	54	50	104	2016	86	2102	1892	112	»
»	26.	20	10	68,6	2990	111	3101	77	39	116	2923	72	2995	969	110	»
»	27.	19	10	69,2	1480	148	1628	39	54	93	1441	94	1535	1876	114	»
»	28.	18	10	69,2	3200	216	3416	83	79	162	3117	137	3254	656	111	»
»	29.	18	10	69,2	1940	—	1940	51	—	51	1889	—	1889	2152	113	»
Mittelwert		21	—	—	2052	145	2186	—	53	—	—	91	—	—	116	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 136,80 g, Ausfuhr 155,58 g, Differenz — 18,78 g.

Tabelle 9.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 17,6 g NaBr

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Aug.	30.	18	10	69,5	2080	256	2336	55	88	143	2025	168	2193	1358	115	alkal.
»	31.	17	10	69,9	2670	115	2785	71	43	114	2599	72	2671	976	114	»
Sept.	1.	16	9	69,9	2600	50	2650	69	28	97	2531	22	2553	1405	114	»
»	2.	14	10	69,9	2920	168	3088	77	59	136	2843	109	2952	1044	113	»
»	3.	15	10	70,3	2550	89	2639	68	34	102	2482	55	2537	908	114	»
»	4.	15	10	70,5	2570	—	2570	68	—	68	2502	—	2502	1315	114	»
»	5.	14,5	10	70,7	2260	211	2471	62	96	158	2198	115	2313	1409	117	»
»	6.	14	10	70,3	2850	59	2909	76	30	106	2774	29	2803	1433	114	»
»	7.	14	10	70,8	2350	150	2500	63	56	119	2287	94	2381	1035	115	»
Mittelwert		15	—	—	2769	122	2660	—	48	—	—	74	—	—	114	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 68,40 g, Ausfuhr 79,36 g, Differenz — 10,96 g.

Periode VIII.

= 6,83 g Br, total = 7,60 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamt-halogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,56	12,29	0,21	4,55	100:14,12	— 4,69	+ 62,84	+ 2,28	+ 18,77	
0,49	7,86	0,21	3,42	100:16,18	— 0,26	+ 62,58	+ 3,41	+ 22,18	
0,41	10,10	0,19	4,67	100:17,03	— 2,50	+ 60,08	+ 2,16	+ 24,34	7,40 Uhr p. m. leichter Schwindel.
0,68	7,14	0,37	3,83	100:19,23	+ 0,46	+ 60,54	+ 3,00	+ 27,34	
0,48	9,54	0,24	4,79	100:18,22	— 1,94	+ 58,60	+ 2,04	+ 29,38	
0,38	9,26	0,20	5,06	100:19,52	— 1,66	+ 56,94	+ 1,77	+ 31,15	
0,37	7,38	0,20	4,04	100:19,54	+ 0,22	+ 57,16	+ 2,79	+ 33,94	
0,41	8,82	0,24	5,10	100:20,42	— 1,22	+ 55,94	+ 1,73	+ 35,67	
0,59	8,92	0,36	5,43	100:21,27	— 1,32	+ 54,62	+ 1,40	+ 37,07	
0,44	6,07	0,30	4,12	100:23,14	+ 1,53	+ 56,15	+ 2,71	+ 39,78	
0,65	10,51	0,38	6,18	100:20,69	— 2,91	+ 53,24	+ 0,65	+ 40,43	
0,35	8,06	0,22	4,95	100:21,42	— 0,46	+ 52,78	+ 1,88	+ 42,31	
0,37	8,78	0,27	6,28	100:24,09	— 1,18	+ 51,60	+ 0,55	+ 42,86	
0,37	7,62	0,26	5,36	100:23,78	— 0,02	+ 51,58	+ 1,47	+ 44,33	
0,32	9,51	0,23	6,79	100:24,05	— 1,91	+ 49,67	+ 0,04	+ 44,37	
0,34	5,03	0,25	3,70	100:24,60	+ 2,57	+ 52,24	+ 3,13	+ 47,50	
0,35	11,10	0,26	8,29	100:32,07	— 3,50	+ 48,74	— 1,46	+ 46,04	
0,39	7,59	0,29	5,59	100:24,63	+ 0,01	+ 48,75	+ 1,24	+ 47,28	
0,44	8,53	0,26	5,10	100:21,33	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 122,94 g, Ausfuhr 92,15 g, Differenz + 30,79 g.

Periode IX.

= 13,67 g Br, total = 7,60 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamt-halogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,44	9,24	0,37	7,78	100:27,19	— 1,64	+ 47,11	+ 5,89	+ 53,17	
0,38	10,23	0,37	9,83	100:29,89	— 2,63	+ 44,48	+ 3,84	+ 57,01	
0,36	9,28	0,37	9,65	100:31,07	— 1,68	+ 42,80	+ 4,02	+ 61,03	
0,33	9,55	0,35	10,28	100:32,33	— 1,95	+ 40,85	+ 3,39	+ 64,42	
0,37	9,33	0,43	11,02	100:34,38	— 1,73	+ 39,12	+ 2,65	+ 67,07	
0,26	6,68	0,40	13,17	100:40,45	+ 0,92	+ 40,04	+ 0,50	+ 67,57	
0,37	8,25	0,47	13,56	100:36,15	— 0,65	+ 39,39	+ 0,11	+ 67,68	
0,31	8,95	0,42	15,45	100:37,29	— 1,35	+ 38,04	— 1,78	+ 65,90	
0,33	7,85	0,46	13,80	100:37,73	— 0,25	+ 37,79	— 0,13	+ 65,77	
0,35	8,81	0,40	12,73	100:34,05	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 123,03 g, Ausfuhr 104,54 g, Differenz + 18,49 g.

Tabelle 10.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 20 g NaCl = 12,12 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	8.	15,5	10	71,2	2330	98	2428	65	36	101	2265	62	2327	1213	120	alkal.
»	9.	15	10	71,4	2400	244	2644	68	91	159	2332	153	2485	1178	121	»
Mittelwert		15	—	—	2365	171	2536	—	63	—	—	107	—	—	120	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 39,44 g, Ausfuhr 30,11 g, Differenz + 9,33 g Cl.

Tabelle 11.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 17,6 g NaBr

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	10.	15	10	71,0	2210	—	2210	60	—	60	2150	—	2150	2184	116	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 7,60 g, Ausfuhr 10,06 g, Differenz — 2,46 g Cl.

Tabelle 12.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl + 20 g NaCl = 12,12 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	11.	15	10	70,9	2750	192	2942	76	71	147	2674	121	2795	1249	118	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 19,72 g, Ausfuhr 17,38 g, Differenz + 2,34 g Cl.

Tabelle 13.

Patient G. Standardkost = 7,60 g Cl +

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmer-temperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	12.	15	10	71,0	2830	142	2972	79	61	140	2751	81	2832	1120	119	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 25,78 g, Ausfuhr 20,63 g, Differenz + 5,15 g Cl.

Periode X.

+ 17,6 g NaBr = 13,67 g Br, total = 19,72 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g %	Cl-Ausscheidung in g absol. Menge	Br-Ausscheidung in g %	Br-Ausscheidung in g absol. Menge	Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Br-Bilanz g	Br-Spiegel g	Bemerkungen
0,57	13,33	0,70	16,36	100 : 35,25	+ 6,39	+ 44,18	— 2,69	+ 63,08	
0,70	16,78	0,76	18,24	100 : 32,51	+ 2,94	+ 47,12	— 4,57	+ 58,51	
0,63	15,05	0,73	17,30	100 : 33,88	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 27,34 g, Ausfuhr 34,60 g, Differenz — 7,26 g Br.

Periode XI.

= 13,67 g Br, total = 7,60 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g %	Cl-Ausscheidung in g absol. Menge	Br-Ausscheidung in g %	Br-Ausscheidung in g absol. Menge	Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Br-Bilanz g	Br-Spiegel g	Bemerkungen
0,46	10,06	0,50	11,09	100 : 32,84	— 2,46	+ 44,66	+ 2,58	+ 61,09	

Br-Bilanz: Zufuhr 13,67 g, Ausfuhr 11,09 g, Differenz + 2,58 g Br.

Periode XII.

+ 17,6 g NaBr = 13,67 g Br, total = 19,72 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g %	Cl-Ausscheidung in g absol. Menge	Br-Ausscheidung in g %	Br-Ausscheidung in g absol. Menge	Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Br-Bilanz g	Br-Spiegel g	Bemerkungen
0,63	17,38	0,66	18,04	100 : 31,53	+ 2,34	+ 47,00	— 4,37	+ 56,72	8—11,00 Uhr p. m. Gefühl beginnenden Schwindels.

Br-Bilanz: Zufuhr 13,67 g, Ausfuhr 18,04 g, Differenz: — 4,37 g Br.

Periode XIII.

30 g NaCl = 18,18 g Cl, total = 25,78 g Cl.

Cl-Ausscheidung in g %	Cl-Ausscheidung in g absol. Menge	Br-Ausscheidung in g %	Br-Ausscheidung in g absol. Menge	Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Br-Bilanz g	Br-Spiegel g	Bemerkungen
0,73	20,63	0,58	16,47	100 : 26,15	+ 5,15	+ 42,15	—16,47	+ 40,25	Leichte Schlaflosigkeit.

Br-Bilanz: Zufuhr 0,0 g, Ausfuhr 16,47 g, Differenz: — 16,47 g Br.

Tabelle 14. Gesamt-Cl-Bilanz. Patient G.

Periode		Zufuhr		Ausfuhr		Differenz	
Periode	I	Zufuhr:	68,40 g Cl	Ausfuhr:	56,90 g Cl	Differenz:	+ 11,50 g Cl
»	II	»	177,58 » »	»	167,46 » »	»	+ 10,12 » »
»	III	»	116,83 » »	»	106,01 » »	»	+ 10,82 » »
»	IV	»	341,50 » »	»	329,67 » »	»	+ 11,83 » »
»	V	»	83,45 » »	»	78,80 » »	»	+ 4,65 » »
»	VI	»	138,04 » »	»	126,06 » »	»	+ 11,98 » »
»	VII	»	154,68 » »	»	148,05 » »	»	+ 6,63 » »
»	VIII	»	136,80 » »	»	155,58 » »	»	— 18,78 » »
»	IX	»	68,40 » »	»	79,36 » »	»	— 10,96 » »
»	X	»	39,44 » »	»	30,11 » »	»	+ 9,33 » »
»	XI	»	7,60 » »	»	10,06 » »	»	— 2,46 » »
»	XII	»	19,72 » »	»	17,36 » »	»	+ 2,34 » »
»	XIII	»	25,78 » »	»	20,63 » »	»	+ 5,15 » »
Periode I bis XIII		Zufuhr:	1378,22 g Cl	Ausfuhr:	1326,07 g Cl	Differenz:	+ 52,15 g Cl

Tabelle 1a.

Patient F. Standard

Datum 1910		Zimmertemperatur	Bettruhe	Körpergewicht	Exkrete			Feste Bestandteile			Wassergehalt		
Monat	Tag	°C	Std.	kg	Urin g	Fäzes g	Summe g	Urin g	Fäzes g	Summe g	Urin g	Fäzes g	Summe g
Juni	1.	21	10	88,7	1200	138	1338	35	47	82	1165	91	1265
»	2.	20	10	88,1	1250	306	1556	35	115	150	1215	191	1406
»	3.	20	10	88,3	1150	—	1150	33	—	33	1117	—	1117
»	4.	21	11	88,6	1600	90	1690	43	36	79	1557	54	1611
»	5.	21	10	88,1	650	104	754	18	41	59	632	63	695
»	6.	20	12	88,0	2700	261	2961	74	102	176	2626	159	2785
»	7.	20	10	88,0	1100	—	1100	32	—	32	1068	—	1068
»	8.	21	10	87,9	850	133	988	25	51	76	825	82	907
Mittelwert		21	—	—	1312	130	1442	37	49	—	—	80	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 60,16 g,

Tabelle 2a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 10 g

Datum 1910		Zimmertemperatur	Bettruhe	Körpergewicht	Exkrete			Feste Bestandteile			Wassergehalt		
Monat	Tag	°C	Std.	kg	Urin g	Fäzes g	Summe g	Urin g	Fäzes g	Summe g	Urin g	Fäzes g	Summe g
Juni	9.	23	10	87,9	650	95	745	20	43	63	630	52	682
»	10.	23	10	87,3	2200	136	2336	61	58	119	2159	78	2237
»	11.	20	10	87,8	1500	—	1500	44	—	44	1446	—	1446
»	12.	19	10	88,0	2200	150	2350	59	61	120	2141	89	2230
»	13.	19	9	87,9	2400	98	2498	65	42	107	2335	56	2391
»	14.	18	9	87,9	1850	69	1919	48	27	75	1802	42	1844
»	15.	17	9	87,3	2100	220	2320	58	83	141	2042	137	2179
»	16.	17	9	87,3	2800	—	2800	73	—	73	2727	—	2727
»	17.	17	10	87,3	2700	214	2914	71	84	155	2629	130	2759
»	18.	17	9	86,9	1600	54	1654	45	21	66	1555	33	1588
»	19.	17	9	87,0	2900	91	2991	78	39	117	2822	52	2874
»	20.	18	10	86,7	1700	244	1944	48	91	139	1652	153	1805
»	21.	19	10	86,8	1200	—	1200	35	—	35	1165	—	1165
»	22.	20	9	86,4	1400	179	1587	41	67	108	1359	111	1470
Mittelwert		19	—	—	1943	110	2053	53	44	—	—	67	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 190,12 g,

Tabelle 15. Gesamt-Br-Bilanz. Patient G.

Periode		Zufuhr	Ausfuhr	Differenz
Periode	IV	Zufuhr: 170,75 g Br	Ausfuhr: 133,30 g Br	Differenz: + 37,45 g Br
»	V	» 34,15 » »	» 39,00 » »	» — 4,85 » »
»	VI	» 47,81 » »	» 54,96 » »	» — 7,15 » »
»	VII	» 40,98 » »	» 49,94 » »	» — 8,96 » »
»	VIII	» 122,94 » »	» 92,15 » »	» + 30,79 » »
»	IX	» 123,03 » »	» 104,54 » »	» + 18,49 » »
»	X	» 27,34 » »	» 34,60 » »	» — 7,26 » »
»	XI	» 13,67 » »	» 11,09 » »	» + 2,58 » »
»	XII	» 13,67 » »	» 18,04 » »	» — 4,37 » »
»	XIII	» 0,00 » »	» 16,47 » »	» — 16,47 » »
Periode IV bis XIII		Zufuhr: 594,34 g Br	Ausfuhr: 554,09 g Br	Differenz: + 40,25 g Br

Periode Ia.

kost = 7,52 g Cl.

Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins	Reaktion	Cl-Ausscheidung in g %	absol. Menge	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Bemerkungen
1886	124	alkalisch	0,54	6,48	+ 1,04	+ 1,04	
2624	123	»	0,55	6,87	+ 0,65	+ 1,69	
2828	124	»	0,59	6,79	+ 0,73	+ 2,42	
2217	117	»	0,44	7,04	+ 0,48	+ 2,90	
3598	126	»	0,65	4,23	+ 3,29	+ 6,19	
1293	118	»	0,47	12,70	— 5,18	+ 1,01	
2992	124	»	0,58	6,33	+ 1,19	+ 2,20	
2319	128	»	0,70	5,99	+ 1,54	+ 3,74	
2469	123	»	0,57	7,05	—	—	

Ausfuhr 56,42 g, Differenz + 3,74 g Cl.

Periode IIa.

NaCl = 6,06 g Cl, total = 13,58 g Cl.

Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins	Reaktion	Cl-Ausscheidung in g %	absol. Menge	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Bemerkungen
3398	129	alkalisch	0,83	5,58	+ 8,00	+ 11,74	10,00 Uhr p. m. mittelschwerer Anfall.
4145	125	»	0,91	20,17	— 6,59	+ 5,15	
2179	126	»	0,90	13,53	+ 0,05	+ 5,20	
1518	117	»	0,68	14,84	— 1,26	+ 3,94	
1801	116	»	0,63	15,08	— 1,50	+ 2,44	
1637	114	»	0,49	9,06	+ 4,52	+ 6,96	
2578	118	»	0,76	15,88	— 2,30	+ 4,66	
1327	113	»	0,51	14,31	— 0,73	+ 3,93	
1811	113	»	0,46	12,36	+ 1,22	+ 5,15	
3094	123	»	0,79	12,55	+ 1,03	+ 6,18	
1132	115	»	0,56	16,16	— 2,58	+ 3,60	
2541	121	»	0,78	13,28	+ 0,50	+ 3,90	
2452	126	»	1,00	11,97	+ 1,61	+ 5,51	
3044	126	»	1,02	14,21	— 0,63	+ 4,88	
2189	120	—	0,81	13,50	—	—	

Ausfuhr 188,98 g, Differenz + 1,14 g Cl.

Tabelle 3a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 15 g

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g
Juni	23.	18	10	86,5	1750	137	1887	51	48	99	1691	89	1780
»	24.	18	9	86,7	2200	120	2320	61	39	100	2139	81	2220
»	25.	18	9	86,1	1150	122	1277	32	38	70	1118	84	1202
»	26.	17	9	85,2	2750	—	2750	78	—	78	2672	—	2672
»	27.	16	9	86,7	2090	190	2280	56	69	125	2044	121	2165
»	28.	17	9	86,5	2880	182	3062	78	67	145	2802	115	2917
»	29.	19	9	86,0	1670	113	1783	48	38	86	1622	75	1697
Mittelwert		18	—	—	2070	123	2337	—	42	—	—	80	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 116,27 g,

Tabelle 4a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 10 g NaCl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Juni	30.	18	9	85,5	1420	—	1420	40	—	40	1380	—	1380	3351	124	alkal.
Juli	1.	17	10	85,4	1970	141	2111	56	51	107	1914	90	2004	2260	121	»
»	2.	17	9	85,1	2130	120	2250	59	44	103	2071	76	2147	2377	120	»
»	3.	17	9	85,4	2055	114	2164	58	41	99	1997	73	2070	1741	122	»
»	4.	16	10	85,5	2180	83	2263	60	29	89	2120	54	2174	1925	119	»
»	5.	16	10	85,1	3340	—	3340	89	—	89	3251	—	3251	1406	116	»
»	6.	15	10	85,3	2110	313	2423	57	117	174	2053	196	2249	1685	116	»
»	7.	14	11	85,5	2590	114	2704	71	46	117	2519	68	2587	1568	116	»
»	8.	15	10	85,8	3330	158	3488	86	63	149	3244	95	3339	342	113	»
»	9.	16	10	85,7	2330	271	2601	63	105	168	2267	166	2433	1563	119	»
»	10.	17	10	85,0	3140	—	3140	84	—	84	3056	—	3056	1583	117	»
»	11.	18	11	84,3	1570	113	1683	45	39	84	1525	74	1599	2848	122	»
»	12.	18	10	84,2	3050	252	3302	83	93	176	2972	159	3131	880	116	»
»	13.	18	9	84,6	2460	94	2554	68	36	104	2392	58	2450	1117	118	»
»	14.	19	10	84,4	2240	161	2401	59	62	121	2181	99	2280	920	116	»
»	15.	20	10	84,1	2460	97	2557	68	34	102	2392	63	2455	2654	118	»
»	16.	21	9	84,5	2250	144	2394	61	51	112	2189	93	2282	1158	120	»
»	17.	22	11	85,0	2660	189	2849	72	70	142	2588	119	2707	613	115	»
»	18.	22	11	85,2	2270	159	2429	62	66	128	2208	93	2301	1383	117	»
»	19.	21	11	85,0	2460	102	2562	67	35	102	2393	67	2460	1930	115	»
»	20.	20	11	84,9	1945	107	2052	52	39	91	1893	68	1961	1969	118	»
»	21.	21	11	85,0	2910	—	2910	76	—	76	2834	—	2834	971	113	»
»	22.	22	11	86,0	2030	245	2275	54	97	151	1976	148	2124	1076	116	»
»	23.	21	11	85,9	2080	—	2080	59	—	59	2021	—	2021	2397	120	»
»	24.	20	11	85,1	3100	199	3297	80	74	154	3020	123	3143	2249	112	»
Mittelwert		—	—	—	2403	126	2529	64	47	—	—	79	—	2077	118	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 339,50 g, Ausfuhr 354,25 g, Differenz — 14,75 g Cl.

Periode IIIa.

NaCl = 9,09 g Cl, total = 16,61 g Cl.

Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisches Gewicht des Urins	Reaktion	Cl-Ausscheidung in g %	Cl-Ausscheidung in g absol. Menge	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Bemerkungen
2172	126	alkalisch	1,03	17,95	— 1,34	+ 3,54	
1787	120	»	0,84	18,43	— 1,82	+ 1,72	
3527	123	»	1,07	12,25	+ 4,36	+ 6,08	10,00 Uhr p. m. ein starker Anfall.
2074	122	»	0,79	21,67	— 5,06	+ 1,02	
189	117	»	0,54	11,28	+ 5,33	+ 6,35	
1444	117	»	0,67	19,33	— 2,72	+ 3,63	
3064	124	»	0,94	15,77	+ 0,84	+ 4,47	
—	121	—	0,84	16,67	—	—	

Ausfuhr 116,68 g, Differenz — 0,41 g.

Periode IVa.

+ 8,8 g BrNa = 6,83 g Br, total = 13,58 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung %	Cl-Ausscheidung absol. Menge	Br-Ausscheidung %	Br-Ausscheidung absol. Menge	Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz g	Cl-Spiegel g	Br-Bilanz g	Br-Spiegel g	Bemerkungen
0,97	13,81	0,03	0,45	100: 1,43	— 0,23	+ 4,24	+ 6,38		
0,81	15,95	0,07	1,42	100: 3,80	— 2,37	+ 1,87	+ 5,41	+ 11,79	
0,78	16,05	0,11	2,35	100: 6,10	— 2,47	— 0,60	+ 4,48	+ 16,27	
0,76	15,63	0,15	3,09	100: 8,06	— 2,05	— 2,65	+ 3,74	+ 20,01	
0,73	15,97	0,17	3,59	100: 9,07	— 2,39	— 5,04	+ 3,24	+ 23,25	
0,53	17,55	0,14	4,54	100: 10,30	— 3,97	— 9,01	+ 2,29	+ 25,54	
0,48	10,19	0,14	3,04	100: 11,69	+ 3,39	— 5,62	+ 3,79	+ 29,33	
0,50	12,98	0,17	4,31	100: 12,84	+ 0,60	— 5,02	+ 2,52	+ 31,85	Pulsbeschleunigung bis 120.
0,48	15,91	0,17	5,70	100: 13,72	— 2,33	— 7,35	+ 1,13	+ 32,98	
0,65	15,24	0,22	5,18	100: 13,11	— 1,66	— 9,01	+ 1,65	+ 34,63	
0,57	17,84	0,21	6,53	100: 13,97	— 4,26	— 13,27	+ 0,30	+ 34,93	
0,69	10,89	0,26	4,10	100: 14,31	+ 2,69	— 10,58	+ 2,73	+ 37,66	
0,55	16,68	0,22	6,59	100: 14,91	— 3,40	— 13,68	+ 0,24	+ 37,90	
0,58	14,32	0,24	5,94	100: 15,55	— 0,74	— 14,42	+ 0,89	+ 38,79	
0,57	12,86	0,23	5,24	100: 15,31	+ 0,72	— 13,70	+ 1,59	+ 40,38	
0,64	15,70	0,28	6,77	100: 19,05	— 2,12	— 15,82	+ 0,06	+ 40,44	
0,60	13,48	0,27	5,99	100: 16,47	+ 0,10	— 15,72	+ 0,84	+ 41,28	
0,51	13,59	0,22	5,96	100: 16,29	— 0,01	— 15,73	+ 0,87	+ 42,15	
0,60	13,60	0,29	6,58	100: 17,67	— 0,02	— 15,75	+ 0,25	+ 42,40	
0,55	13,48	0,26	6,42	100: 17,44	+ 0,10	— 15,65	+ 0,41	+ 42,81	
0,60	11,61	0,29	7,36	100: 21,95	+ 1,97	— 13,68	— 0,63	+ 42,18	
0,45	13,07	0,20	5,85	100: 16,57	+ 0,51	— 13,17	+ 0,98	+ 43,16	Vormittags Pulsfrequenz bis 120; leichte Erregtheit.
0,56	11,41	0,29	5,81	100: 18,43	+ 2,17	— 11,00	+ 1,02	+ 44,18	
0,65	13,42	0,32	6,66	100: 18,05	+ 0,16	— 10,84	+ 0,17	+ 44,35	
0,42	13,02	0,21	6,39	100: 17,12	+ 0,56	— 10,28	+ 0,44	+ 44,89	
0,61	14,17	0,21	5,03	100: 13,73	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 170,75 g, Ausfuhr 125,86 g, Differenz + 44,89 g Br.

Tabelle 5a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 15 g NaCl

Datum 1910		Zimmer-temperatur	Bett-ruhe	Körper-gewicht	Exkrete			Feste Bestandteile			Wassergehalt			Unmerklicher Gewichts-verlust	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
					Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe			
Monat	Tag	°C	Std.	kg	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g		
Juli	25.	19	11	85	2600	116	2716	70	46	116	2530	70	2600	939	116	alkal.
»	26.	18	12	84,6	2680	164	2844	72	58	130	2508	106	2614	1780	116	»
»	27.	18	11	85,0	2450	110	2560	65	39	104	2385	71	2456	174	115	»
»	28.	19	11	84,4	2290	204	2494	62	71	133	2228	183	2461	3268	116	»
»	29.	19	11	85,0	2290	38	2328	64	18	82	2226	20	2246	384	120	»
Mittelwert		19	11	—	2462	126	2588	67	46	—	—	80	—	1309	116	»

Cl-Bilanz: Zufuhr 83,05 g, Ausfuhr 79,37 g, Differenz + 3,68 g.

Tabelle 6a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 20 g NaCl

Datum 1910		Zimmer-temperatur	Bett-ruhe	Körper-gewicht	Exkrete			Feste Bestandteile			Wassergehalt			Unmerklicher Gewichts-verlust	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
					Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe			
Monat	Tag	°C	Std.	kg	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g		
Juli	30.	20	11	84,8	2870	145	3015	79	52	131	2791	93	2884	2305	117	alkal.
»	31.	21	11	85,6	1945	116	2061	53	42	95	1892	74	1966	1116	120	»
Aug.	1.	21	10	85,7	2270	87	2357	63	29	92	2207	58	2265	1864	118	»
»	2.	21	9	85,2	2320	128	2448	63	44	107	2257	84	2341	2340	119	»
»	3.	20	11	85,1	2070	105	2175	59	35	94	2011	70	2081	2416	121	»
»	4.	20	11	85,7	2240	110	2350	61	33	94	2179	77	2256	1265	121	»
»	5.	19	11	85,2	1830	76	1906	51	29	80	1779	47	1826	2911	122	»
Mittelwert		20	—	—	2207	110	2770	61	37	—	—	78	—	2031	120	»

Cl-Bilanz: Zufuhr 137,48 g, Ausfuhr 130,72 g, Differenz + 6,76 g.

Tabelle 7a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 30 g NaCl

Datum 1910		Zimmer-temperatur	Bett-ruhe	Körper-gewicht	Exkrete			Feste Bestandteile			Wassergehalt			Unmerklicher Gewichts-verlust	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
					Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe	Urin	Fäzes	Summe			
Monat	Tag	°C	Std.	kg	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g		
Aug.	6.	18	10	85,3	2500	128	2628	70	46	116	2430	82	2512	1506	122	alkal.
»	7.	18	10	84,9	2420	96	2516	76	34	110	2344	62	2406	2033	132	»
»	8.	19	10	84,5	2400	122	2522	67	45	112	2333	77	2410	2111	122	»
»	9.	20	10	84,0	2580	112	2692	73	41	114	2507	71	2578	1716	122	»
»	10.	19	17	84,2	2050	137	2187	59	51	110	1991	86	2077	1871	123	»
»	11.	18	11	85,2	2920	118	3038	81	44	125	2839	74	2913	215	121	»
Mittelwert		—	—	—	2478	119	2597	71	44	—	—	75	—	—	124	»

Cl-Bilanz: Zufuhr 154,20 g, Ausfuhr 151,47 g, Differenz + 2,73 g.

Periode Va.

+ 8,8 g NaBr = 6,83 g Br, total = 16,61 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,59	15,39	0,28	7,34	100 : 17,47	+ 1,22	— 9,06	— 0,51	+ 44,38	
0,60	16,08	0,28	7,53	100 : 17,20	+ 0,53	— 8,53	— 0,70	+ 43,68	
0,67	16,32	0,34	8,31	100 : 18,43	+ 0,29	— 8,24	— 1,48	+ 42,20	Vormittags Pulsfrequenz 122; ausbrechende Akne an Kinn, Brust und Rücken.
0,68	15,66	0,33	7,56	100 : 17,65	+ 0,95	— 7,29	— 0,73	+ 41,47	
0,70	15,92	0,31	7,19	100 : 16,70	+ 0,69	— 6,60	— 0,36	+ 41,11	
0,65	15,87	0,31	7,58	100 : 17,49	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 34,15 g, Ausfuhr 37,93 g, Differenz — 3,78 g.

Periode VIa.

+ 8,8 g NaBr, total = 19,64 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,74	21,15	0,35	9,96	100 : 17,29	— 1,51	— 8,11	— 3,13	+ 37,98	
0,87	16,84	0,37	7,16	100 : 15,87	+ 2,80	— 5,31	— 0,33	+ 37,65	
0,74	16,82	0,36	8,22	100 : 17,82	+ 2,82	— 2,49	— 1,39	+ 36,26	
0,84	19,49	0,34	7,87	100 : 15,19	+ 0,15	— 2,34	— 1,04	+ 35,22	
0,95	19,64	0,37	7,58	100 : 14,62	+ 0,00	— 2,34	— 0,75	+ 34,47	
0,84	18,79	0,35	7,84	100 : 15,61	+ 0,85	— 1,49	— 1,01	+ 33,46	Pulsfrequenz 120.
0,98	17,99	0,39	7,21	100 : 15,10	+ 1,65	+ 0,16	— 0,38	+ 33,08	Zeitweise Brechreiz.
0,85	18,68	0,36	7,98	100 : 15,93	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 44,81 g, Ausfuhr 55,84 g, Differenz — 8,03 g.

Periode VIIa.

+ 8,8 g NaBr, total = 25,70 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,99	24,75	0,37	9,25	100 : 14,22	+ 0,95	+ 1,11	— 2,42	+ 30,66	
1,01	24,35	0,38	9,20	100 : 14,36	+ 1,35	+ 2,46	— 2,37	+ 28,29	
1,03	24,79	0,35	8,47	100 : 13,16	+ 0,91	+ 3,37	— 1,64	+ 26,65	
1,06	27,32	0,36	9,24	100 : 13,05	— 1,62	+ 1,75	— 2,41	+ 24,24	
0,96	19,66	0,35	8,16	100 : 15,55	+ 6,04	+ 7,79	— 1,33	+ 22,91	
1,05	30,60	0,32	9,29	100 : 11,87	— 4,90	+ 2,89	— 2,46	+ 20,45	
1,02	26,24	0,36	8,93	100 : 10,37	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 40,98 g, Ausfuhr 53,61 g, Differenz — 12,63 g.

Tabelle 8a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 8,8 g NaBr

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Aug.	12.	18	10	85,4	2940	157	3097	76	61	137	2864	96	2960	1102	111	alkal
»	13.	19	11	85,1	600	92	692	11	34	45	589	58	647	3410	122	»
»	14.	20	10	85,2	2060	103	2163	56	37	93	2004	66	2070	1225	118	»
»	15.	21	10	84,4	2070	132	2202	56	49	105	2014	83	2097	2647	118	»
»	16.	21	10	85,6	2070	79	2149	56	31	87	2014	48	2062	887	118	»
»	17.	22	11	85,9	1880	62	1942	51	27	78	1829	35	1864	2056	116	»
»	18.	22	10	85,0	1460	154	1614	42	51	93	1418	103	1521	4154	121	»
»	19.	22	11	85,6	1450	81	1531	57	32	89	1393	49	1442	1791	123	»
»	20.	23	11	85,6	1790	313	2103	52	115	167	1738	198	1936	2018	117	»
»	21.	24	10	84,9	1610	278	1888	43	104	147	1567	174	1741	3060	119	»
»	22.	22	10	85,5	1620	—	1620	45	—	45	1575	—	1575	2034	123	»
»	23.	20	24	84,9	2170	171	2341	59	62	121	2111	109	2220	2576	118	»
»	24.	20	24	84,8	3420	160	3480	87	57	144	3343	103	3446	820	111	»
»	25.	20	12	84,3	2600	188	2788	66	68	134	2534	120	2654	2023	110	»
»	26.	20	11	85,9	1630	63	1693	43	39	82	1587	24	1611	995	116	»
»	27.	19	11	85,3	2160	80	2240	58	40	99	2102	40	2142	2244	116	»
»	28.	18	11	85,4	2210	198	2408	57	51	108	2153	147	2300	2357	113	»
»	29.	18	11	85,0	3340	123	3463	83	34	117	3257	89	3346	1301	109	»
Mittelwert		21	—	—	—	—	—	—	50	—	—	86	—	—	117	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 135,36 g, Ausfuhr 162,17 g, Differenz — 26,81 g.

Tabelle 9a

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 17,6 g NaB

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Aug.	30.	18	11	85,1	2080	72	2152	57	28	85	1923	44	1967	2041	116	alka
»	31.	17	11	85,0	2460	141	2601	64	53	117	2396	88	2484	1848	116	»
Sept.	1.	16	24	84,9	3870	—	3870	104	—	104	3766	—	3766	559	116	»
»	2.	15	11	84,8	1920	76	1976	51	33	84	1869	43	1912	2420	117	»
»	3.	15	11	85,0	2650	224	2874	70	84	154	2580	140	2720	650	113	»
»	4.	15,5	24	85,0	3240	—	3240	85	—	85	2155	—	3155	1348	115	»
»	5.	14	24	84,7	3670	178	3848	98	67	165	3572	111	3683	716	114	»
»	6.	14	24	84,9	2780	135	2915	71	46	117	2709	89	2798	1067	111	»
»	7.	14	24	84,6	3550	—	3550	94	—	94	3456	—	3456	186	115	»
Mittelwert		16	—	—	2913	92	3014	77	35	—	—	57	—	—	115	—

Cl-Bilanz: Zufuhr 67,68 g, Ausfuhr 91,03 g, Differenz — 23,35 g.

Periode VIIIa.

= 6,83 g Br, total = 7,52 g Cl + 6,83 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,38	11,23	0,13	3,85	100 : 13,20	— 3,71	+ 0,82	+ 2,98	+ 23,43	
0,85	5,08	0,31	1,88	100 : 14,09	+ 2,44	+ 1,62	+ 4,95	+ 28,38	
0,56	11,60	0,24	4,84	100 : 15,81	— 4,08	— 2,46	+ 1,99	+ 30,37	
0,52	10,83	0,23	4,91	100 : 16,75	— 3,31	— 5,77	+ 1,92	+ 32,29	
0,51	10,50	0,25	5,18	100 : 17,96	— 2,98	— 8,75	+ 1,65	+ 33,94	
0,47	8,91	0,24	4,57	100 : 18,54	— 1,39	— 10,14	+ 2,26	+ 36,20	
0,64	9,39	0,35	5,11	100 : 19,45	— 1,87	— 12,01	+ 1,72	+ 37,92	
0,56	8,09	0,33	4,84	100 : 20,98	— 0,57	— 12,58	+ 1,99	+ 39,91	
0,50	8,93	0,26	4,64	100 : 18,74	— 1,41	— 13,99	+ 2,19	+ 42,10	
0,48	7,76	0,31	4,93	100 : 21,90	— 0,24	— 14,23	+ 1,90	+ 44,00	
0,60	9,64	0,40	6,42	100 : 22,81	— 2,12	— 16,35	+ 0,91	+ 44,41	
0,43	9,24	0,28	6,08	100 : 22,59	— 1,72	— 18,07	+ 0,75	+ 45,16	Schlaflosigkeit, Unruhe.
0,34	11,70	0,23	7,83	100 : 22,89	— 4,18	— 22,25	— 1,00	+ 44,16	» »
0,29	7,64	0,21	5,46	100 : 24,07	— 0,12	— 22,37	+ 1,37	+ 45,53	Akneeruption am Gesicht, Rücken und Brust.
0,36	5,82	0,25	4,09	100 : 23,77	+ 1,70	— 20,67	+ 2,74	+ 48,27	
0,36	7,78	0,32	6,83	100 : 28,03	— 0,26	— 20,93	+ 0,00	+ 48,27	
0,34	7,60	0,23	5,17	100 : 23,19	— 0,08	— 21,01	+ 1,66	+ 49,93	
0,31	10,43	0,22	7,25	100 : 23,57	— 2,91	— 23,92	— 0,42	+ 49,51	
0,47	**9,00**	**0,27**	**5,21**	**100 : 20,47**	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 122,94 g, Ausfuhr 93,88 g, Differenz 29,06 g.

Periode IXa.

= 13,67 g Br, total = 7,52 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,34	9,03	0,35	7,28	100 : 26,34	— 1,51	— 25,43	+ 6,39	+ 55,90	
0,44	10,82	0,38	9,45	100 : 27,93	— 3,30	— 28,73	+ 4,22	+ 60,12	
0,36	14,01	0,34	13,00	100 : 29,16	— 6,49	— 35,22	+ 0,67	+ 60,79	Schlaflosigkeit.
0,44	8,41	0,45	8,70	100 : 31,45	— 0,89	— 36,11	+ 4,97	+ 65,76	
0,33	8,80	0,37	9,67	100 : 32,78	— 1,28	— 37,39	+ 4,00	+ 69,76	Vormittags Pulsfrequenz 122.
0,30	9,79	0,35	11,41	100 : 34,08	— 2,27	— 39,66	+ 2,26	+ 72,02	Mattigkeit wechselt mit mäßiger Aufregung.
0,34	12,44	0,42	15,38	100 : 35,43	— 4,92	— 44,58	— 1,71	+ 70,31	Mattigkeit wechselt mit mäßiger Aufregung.
0,26	7,26	0,33	9,20	100 : 36,00	+ 0,26	— 44,32	+ 4,47	+ 74,78	Mattigkeit wechselt mit mäßiger Aufregung.
0,30	10,47	0,40	14,20	100 : 37,56	— 2,95	— 47,27	— 0,53	+ 74,25	Mattigkeit wechselt mit mäßiger Aufregung.
0,35	**10,11**	**0,38**	**10,92**	**100 : 32,30**	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 123,03 g, Ausfuhr 98,29 g, Differenz + 24,74 g.

Tabelle 10a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 20 g NaCl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	8.	15	24	85,8	2660	122	2782	73	47	120	2587	75	2662	27	119	alkal.
»	9.	15	24	85,7	3150	87	3237	87	38	125	3063	49	3112	1246	119	»
Mittelwert		15	—	—	2905	104	3009	80	42	—	—	62	—	—	119	»

Cl-Bilanz: Zufuhr 39,28 g, Ausfuhr 21,54 g, Differenz + 17,74 g.

Tabelle 11a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	10.	15	24	85,0	2880	172	3052	51	63	114	2829	109	2938	2140	116	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 7,52 g, Ausfuhr 18,37 g, Differenz — 10,85 g.

Tabelle 12a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl + 20 g NaCl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept.	11.	15	16	85,3	2600	120	2720	73	46	119	2527	74	2601	1151	120	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 19,64 g, Ausfuhr 16,02 g, Differenz + 3,62 g.

Tabelle 13a.

Patient F. Standardkost = 7,52 g Cl

Datum 1910 Monat	Tag	Zimmertemperatur °C	Bettruhe Std.	Körpergewicht kg	Exkrete Urin g	Exkrete Fäzes g	Exkrete Summe g	Feste Bestandteile Urin g	Feste Bestandteile Fäzes g	Feste Bestandteile Summe g	Wassergehalt Urin g	Wassergehalt Fäzes g	Wassergehalt Summe g	Unmerklicher Gewichtsverlust g	Spezifisch. Gewicht des Urins	Reaktion
Sept	12.	15	12	85,1	3170	154	3324	88	58	146	3082	96	3178	1147	119	alkal.

Cl-Bilanz: Zufuhr 25,70 g, Ausfuhr 20,86 g, Differenz + 4,84 g.

Periode Xa.

+ 17,6 g NaBr, total = 19,64 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,56	14,92	0,72	19,02	100 : 36,13	+ 4,72	— 42,55	— 5,35	+ 68,90	Müdigkeit.
0,21	6,62	0,59	18,65	100 : 55,55	+ 13,02	— 29,53	— 4,98	+ 63,92	»
0,39	10,77	0,66	18,83	100 : 45,84	—	—	—	—	

Br-Bilanz: Zufuhr 27,34 g, Ausfuhr 37,67 g, Differenz — 10,33 g Br.

Periode XIa.

+ 17,6 g NaBr, total = 7,52 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,64	18,37	0,36	10,45	100 : 20,15	— 10,85	— 40,38	+ 3,22	+ 67,14	

Br-Bilanz: Zufuhr 13,67 g, Ausfuhr 10,45 g, Differenz + 3,22 g.

Periode XIIa.

+ 17,6 g NaBr, total = 19,64 g Cl + 13,67 g Br.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,62	16,02	0,65	16,98	100 : 31,98	+ 3,62	— 36,76	— 3,31	+ 63,83	

Br-Bilanz: Zufuhr 13,67 g, Ausfuhr 16,98 g, Differenz — 3,31 g.

Periode XIIIa.

+ 30 g NaCl, total = 25,70 g Cl.

Cl-Ausscheidung in g		Br-Ausscheidung in g		Gesamthalogen zu Br nach Molen	Cl-Bilanz	Cl-Spiegel	Br-Bilanz	Br-Spiegel	Bemerkungen
%	absol. Menge	%	absol. Menge		g	g	g	g	
0,66	20,86	0,52	16,42	100 : 25,88	+ 4,84	— 31,92	— 16,42	+ 47,41	Auffallend wach und frisch.

Br-Bilanz: Zufuhr 0,00 g, Ausfuhr 16,42 g, Differenz — 16,42 g.

Tabelle 14a. Gesamt-Cl-Bilanz. Patient F.

Periode		Zufuhr:	Ausfuhr:	Differenz:
Periode	Ia	Zufuhr: 60,16 g Cl	Ausfuhr: 56,42 g Cl	Differenz: + 3,74 g Cl
»	IIa	» 190,12 » »	» 188,98 » »	» + 1,14 » »
»	IIIa	» 116,27 » »	» 116,68 » »	» — 0,41 » »
»	IVa	» 339,50 » »	» 354,25 » »	» — 14,75 » »
»	Va	» 83,05 » »	» 79,37 » »	» + 3,68 » »
»	VIa	» 137,48 » »	» 130,72 » »	» + 6,76 » »
»	VIIa	» 154,20 » »	» 151,47 » »	» + 2,73 » »
»	VIIIa	» 135,36 » »	» 162,17 » »	» — 26,81 » »
»	IXa	» 67,68 » »	» 91,03 » »	» — 23,35 » »
»	Xa	» 39,28 » »	» 21,54 » »	» + 17,74 » »
»	XIa	» 7,52 » »	» 18,37 » »	» — 10,85 » »
»	XIIa	» 19,64 » »	» 16,02 » »	» + 3,62 » »
»	XIIIa	» 25,70 » »	» 20,86 » »	» + 4,84 » »
Periode Ia bis XIIIa		Zufuhr: 1375,96 g Cl	Ausfuhr: 1407,88 g Cl	Differenz: — 31,92 g Cl

Tabelle 15a. Gesamt-Br-Bilanz. Patient F.

Periode		Zufuhr:	Ausfuhr:	Differenz:
Periode	IVa	Zufuhr: 170,75 g Br	Ausfuhr: 125,86 g Br	Differenz: + 44,89 g Br
»	Va	» 34,15 » »	» 37,93 » »	» — 3,78 » »
»	VIa	» 44,81 » »	» 55,84 » »	» — 8,03 » »
»	VIIa	» 40,98 » »	» 53,60 » »	» — 12,63 » »
»	VIIIa	» 122,94 » »	» 93,88 » »	» + 29,06 » »
»	IXa	» 123,03 » »	» 98,29 » »	» + 24,74 » »
»	Xa	» 27,34 » »	» 37,67 » »	» — 10,33 » »
»	XIa	» 13,67 » »	» 10,45 » »	» + 3,22 » »
»	XIIa	» 13,67 » »	» 16,98 » »	» — 3,31 » »
»	XIIIa	» 0,00 » »	» 16,42 » »	» — 16,42 » »
Periode Ia bis XIIIa		Zufuhr: 591,34 g Br	Ausfuhr: 546,92 g Br	Differenz: + 44,42 g Br

Mechanismus das Prinzip des hier ausschließlich zu besprechenden Chlorwechsels nicht aufheben.

Ebensowenig würde es im Falle des Patienten G. den tatsächlich herrschenden Bedingungen voll entsprechen, wenn in der Chlorbilanz die Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr im Sinne eines in gleicher Größe positiven Kochsalzdepots im Körper zu Buch stehen sollte. Denn außer dem Weg durch die Nieren, deren Arbeit den größten Teil der Ausfuhr bewältigt, stehen zur Ausscheidung der Darm und die Hautdrüsen offen.

Allerdings wurde schon von Voit (31) der Chlorgehalt des Kotes sehr niedrig bewertet, und von Schwenkenbecher und Inagaki (34) sind selbst in diarrhoischen Typhusstühlen höchstens etwa 0,2 g NaCl festgestellt.

Vom Patienten G. wurden am 8. Juni in 79 g trockenen Fäzes (Feuchtgewicht 323 g) total 0,06 g Cl ausgeschieden. In einer Kon-

trolle am 18. Juni wurden in 71 g trockener Fäzes 0,06 g Cl und in einer weiteren Stichprobe vom 28. Juni in 28 g trockener Fäzes

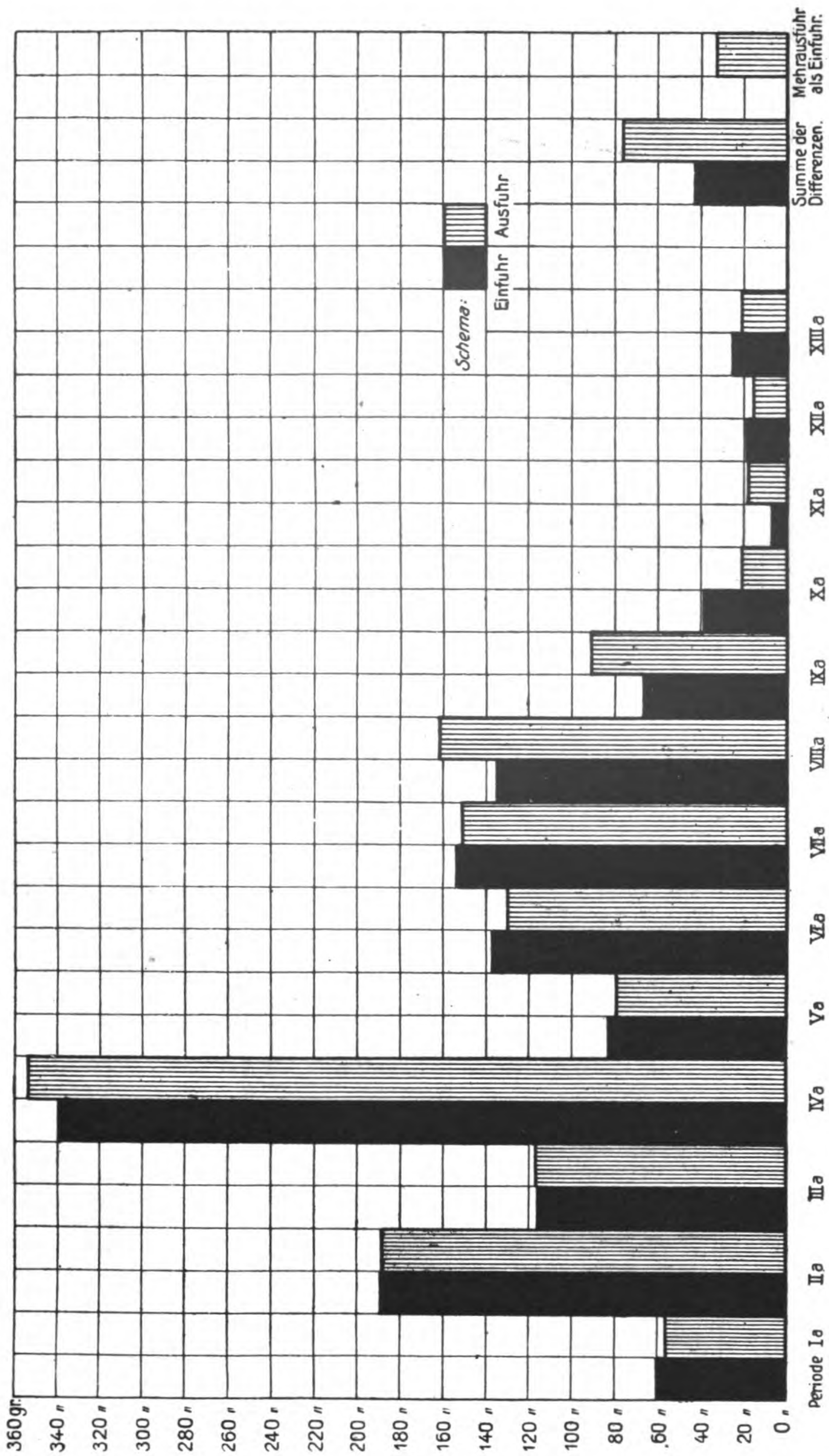


Fig. 1. Gesamt-Cl-Bilanz (Patient F.). Vgl. Tabellen 1a—13a.

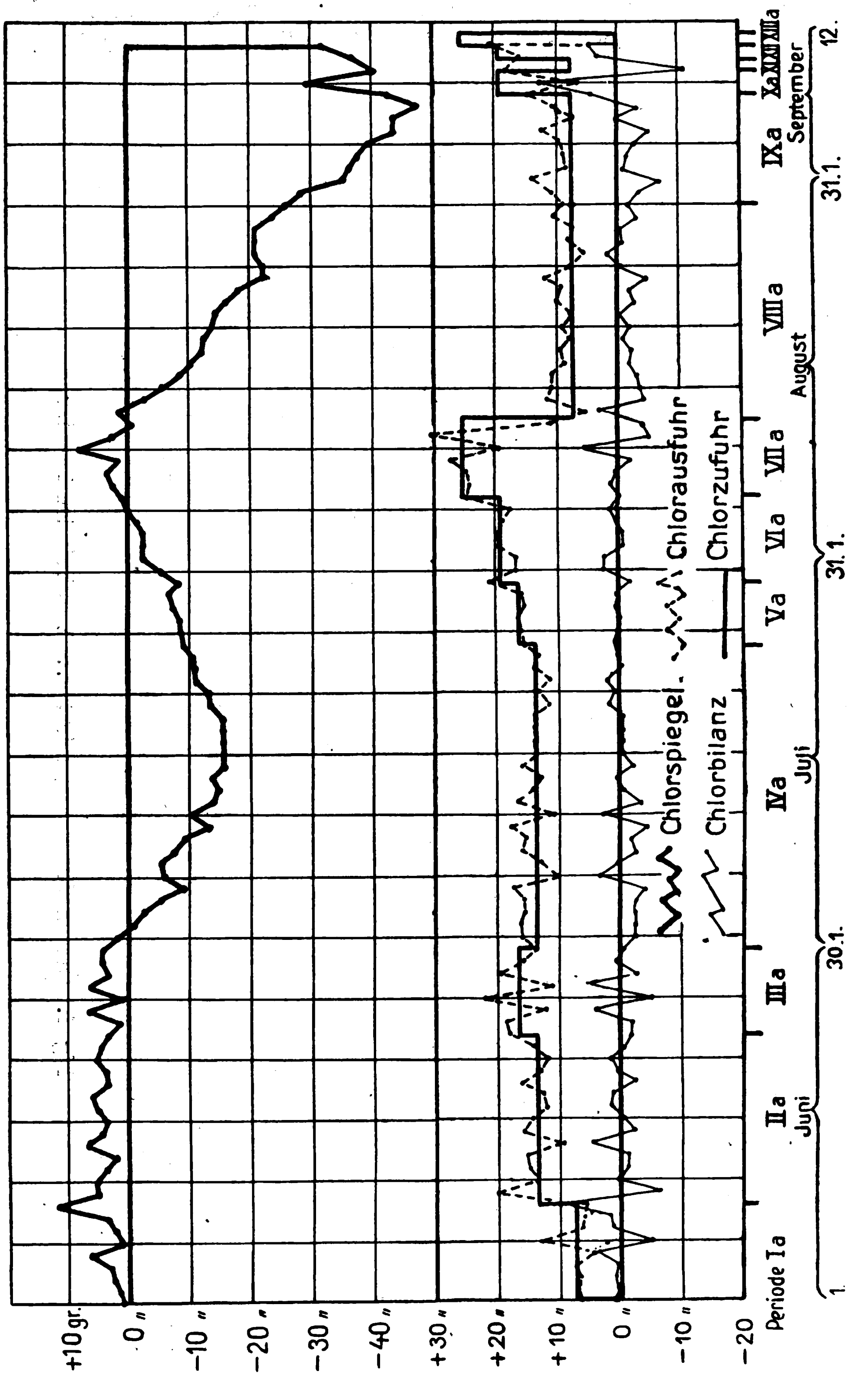


Fig. 2. Chlorwechsel (Patient F.). Vgl. Tabellen 1 a—13 a.

0,04 g Cl gefunden. Fortlaufende Prüfungen des Chlorgehaltes im Kot wurden nicht ausgeführt. Die mitgeteilten Werte weisen aber auf eine direkte Abhängigkeit des Chlorgehaltes von der Größe des Trockengewichtes hin. Daß Schwankungen in der Chlorresorption eine zeitweilig leicht vermehrte Chlorausscheidung durch den Darminhalt bedingen können, ist eine von v. Korányi (35) vertretene, mehr theoretisch interessierende Annahme. In diesem Zusammenhang mag bemerkt werden, daß in unseren Untersuchungsreihen ein fördernder Einfluß auch beträchtlicher Salzgaben auf die Resorptionstätigkeit der Darmschleimhaut nur relativ zum Ausdruck gelangt ist. Im ganzen scheint für diese Beziehungen die Auffassung von R. Tuteur (27) zu Recht zu bestehen. Danach fällt die eigentliche Ursache der verstärkten Aufsaugung nicht dem z. B. von Schmidt und Straßburger (36) angenommenen, primär auf die Darmepithelien wirkenden

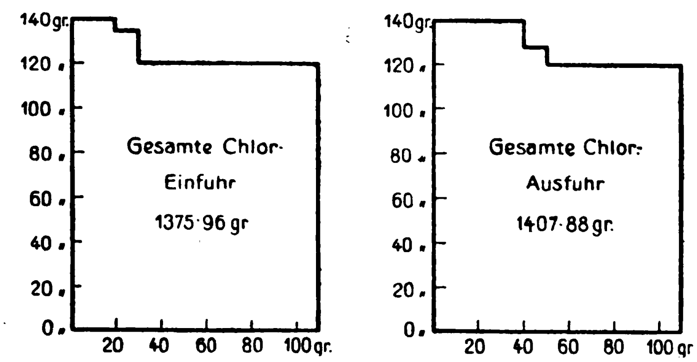


Fig. 3. Patient F. Vgl. Tabelle 14a.

Reiz der Salzlösung zu, sondern es scheint die Wasserresorption durch die Größe der Chlorzufuhr bestimmt zu werden. »Je stärker diese ist, um so größer ist dann auch die Aufsaugung festen Materials aus dem Darmtraktus« (27). Wir werden die Verhältnisse später bei Erörterung des gesamten Wasserhaushaltes noch zusammenfassend kurz besprechen können.

Der Restbetrag des in Urin und Kot nicht wiedergefundenen Chlors ist zweifellos auf dem Wege der Hautdrüsen aus dem Körper ausgetreten. Chlorbestimmungen des Schweißes wurden von uns nicht ausgeführt. Es war wichtig, die allgemeinen Lebensbedingungen der beiden Kranken nicht merklich zu erschweren. Die Umständlichkeit der ganzen Technik der Schweißgewinnung war ein natürliches Hemmnis. Der Anteil der Hautdrüsen an der Chlorelimination wurde besonders von Cramer (37) und später von Schwenkenbecher und Spitta (38) sichergestellt. Im Schweiß arbeitender Menschen hat

Cramer bis zu 3 g Kochsalz gefunden, während Schwenkenbecher und Spitta im Schweiß ruhender Personen bis zu 0,4 g Kochsalz nachwiesen.

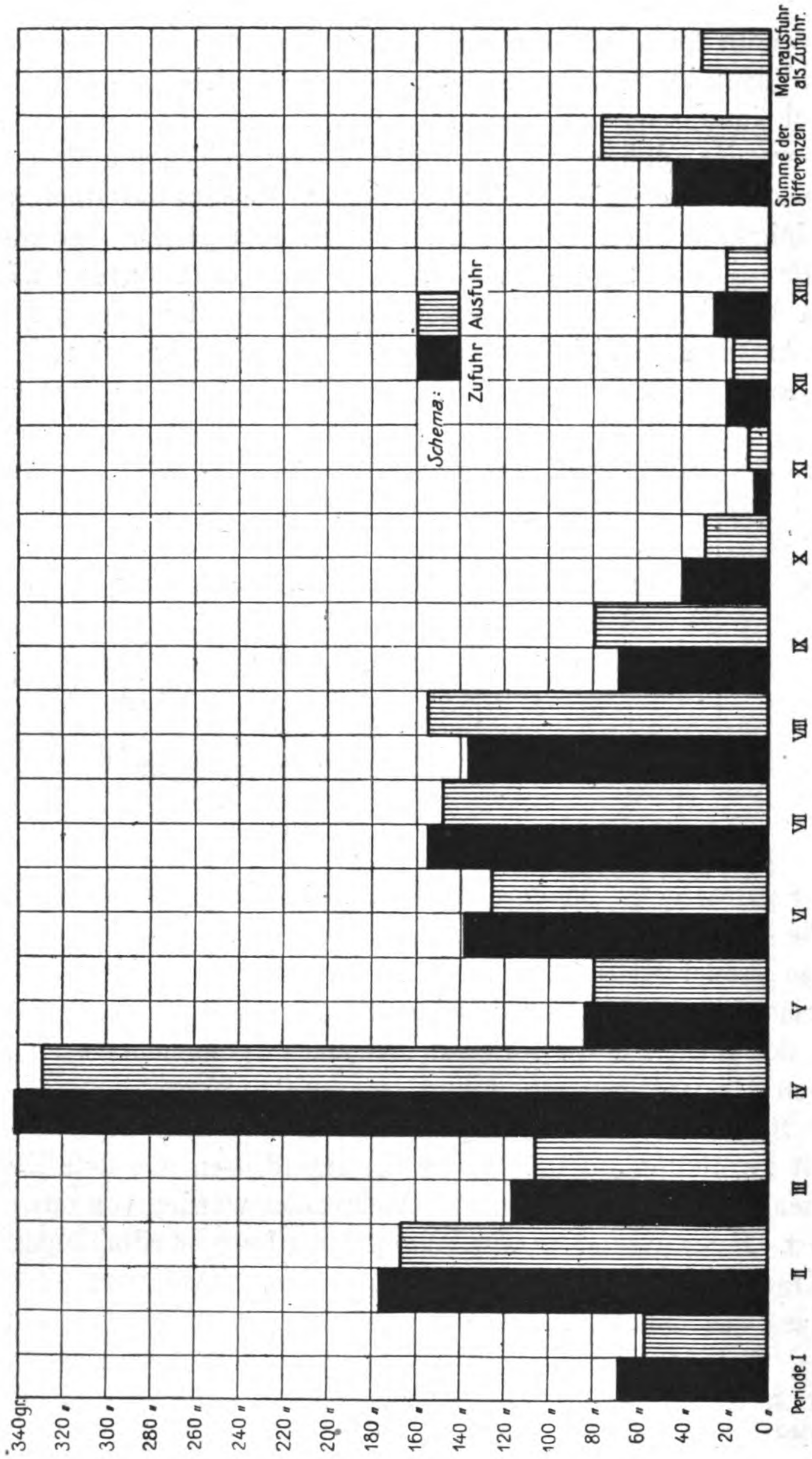


Fig. 4. Gesamt-Chlor-Bilanz (Patient G.). Vgl. Tabellen 1—13.

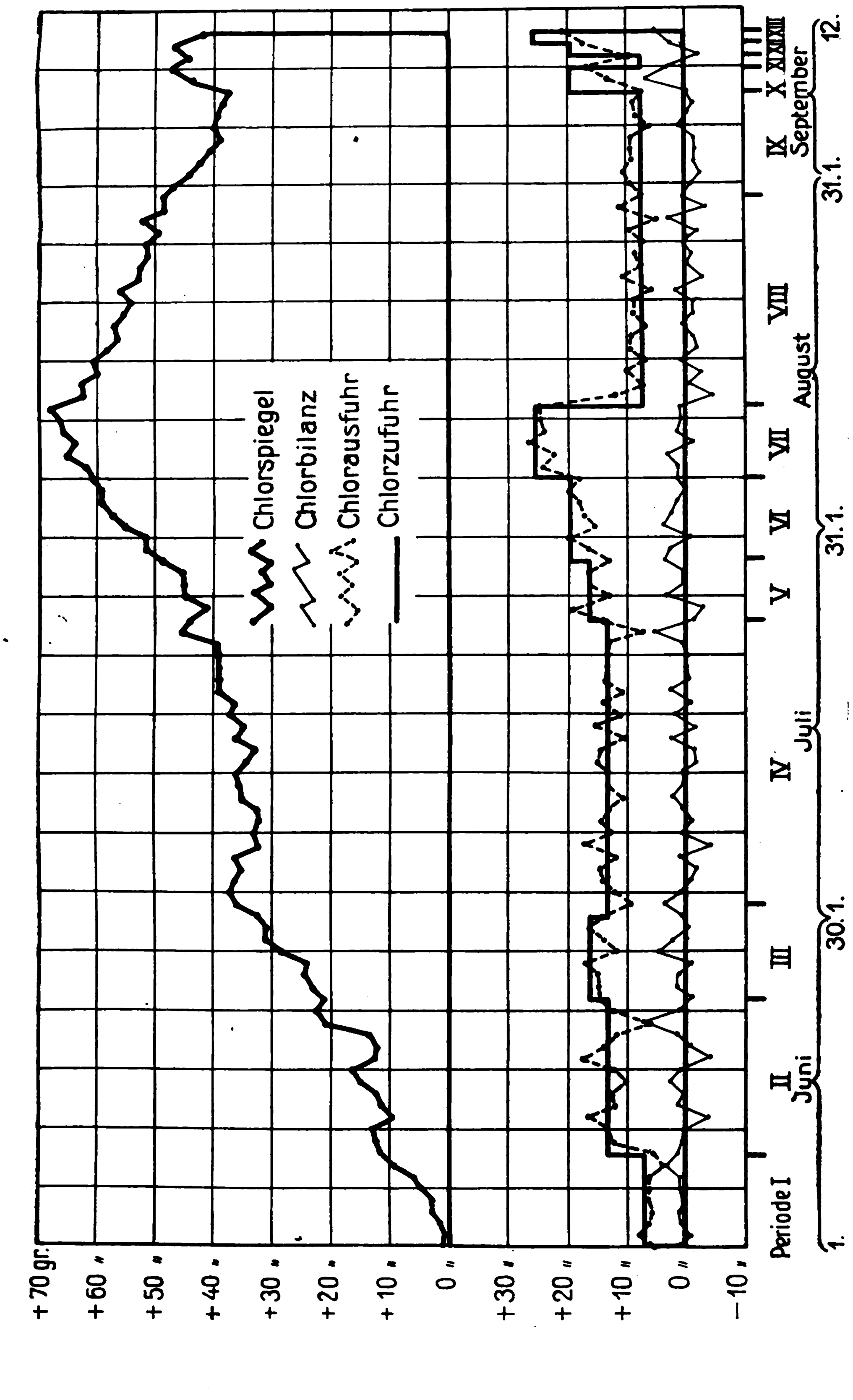


Fig. 5. Chlorwechsel (Patient G.). Vgl. Tabellen 1—13.

Unsere Patienten verrichteten keine eigentliche Arbeit; doch besaß Patient G. eine auffallend gesteigerte Schweißdrüsentätigkeit. Zur Deckung des während der ganzen Beobachtungsdauer bei Patient G. im Harn nicht wiedergefundenen Chlors wäre eine tägliche Elimination von 0,08 g Cl im Kot und von 0,45 g Cl im Schweiß zu setzen. Der Chlorgehalt der Fäzes würde als Durchschnitt den von uns selbst erhobenen Stichproben entsprechen. Der vorgeschlagene Wert des Chlorverlustes durch die Haut ist natürlich willkürlich gewählt. Er ist aber gerechtfertigt durch seine Anlehnung an die für dieses Organ klargelegten Verhältnisse.

Grundsätzlich ist also das Verhalten des Epileptikers gegenüber Kochsalz in Übereinstimmung mit den für den normalen Menschen und für den tierischen Organismus überhaupt gültigen Gesetzmäßigkeiten. Bei nicht übertriebener Kochsalzzufuhr wird das ganze

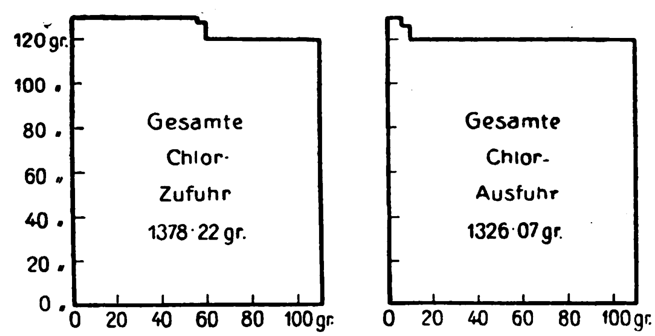


Fig. 6. Patient G. Vgl. Tabelle 14.

Angebot an Chlor in den Exkreten wiedergefunden. Andauernd reichlicher Kochsalzgenuß kann nur zu einer mehr oder weniger langwährenden, nur relativen Chloraufspeicherung führen. Durch eine aus Hofmeisters Laboratorium hervorgegangene Arbeit von Tachau (39) wurde neuerdings wieder bewiesen, daß durch vermehrte Zufuhr von Kochsalz der prozentuale Chlorgehalt des Tierkörpers nicht gesteigert werden kann.

Die Frage nach der möglichen

Giftigkeit des Chlorions für den Epileptiker

im Sinne einer spezifischen, Anfälle erregenden Noxe, wurde durch den Hinweis auf die Arbeit von R. v. d. Velden (21) bereits in die Diskussion eingeführt. Leider hat v. d. Velden die Beweiskraft seiner Versuchsreihen ganz wesentlich eingeschränkt durch die Beobachtung des Effektes größerer Gaben von Kochsalz an bromisierten Epileptikern.

In unserer Untersuchung legten wir, wie schon früher dargelegt, zunächst besonderen Wert darauf, das Verhalten gegenüber Chlor an unbedingt bromfreien, genuin und schwer epileptischen Patienten

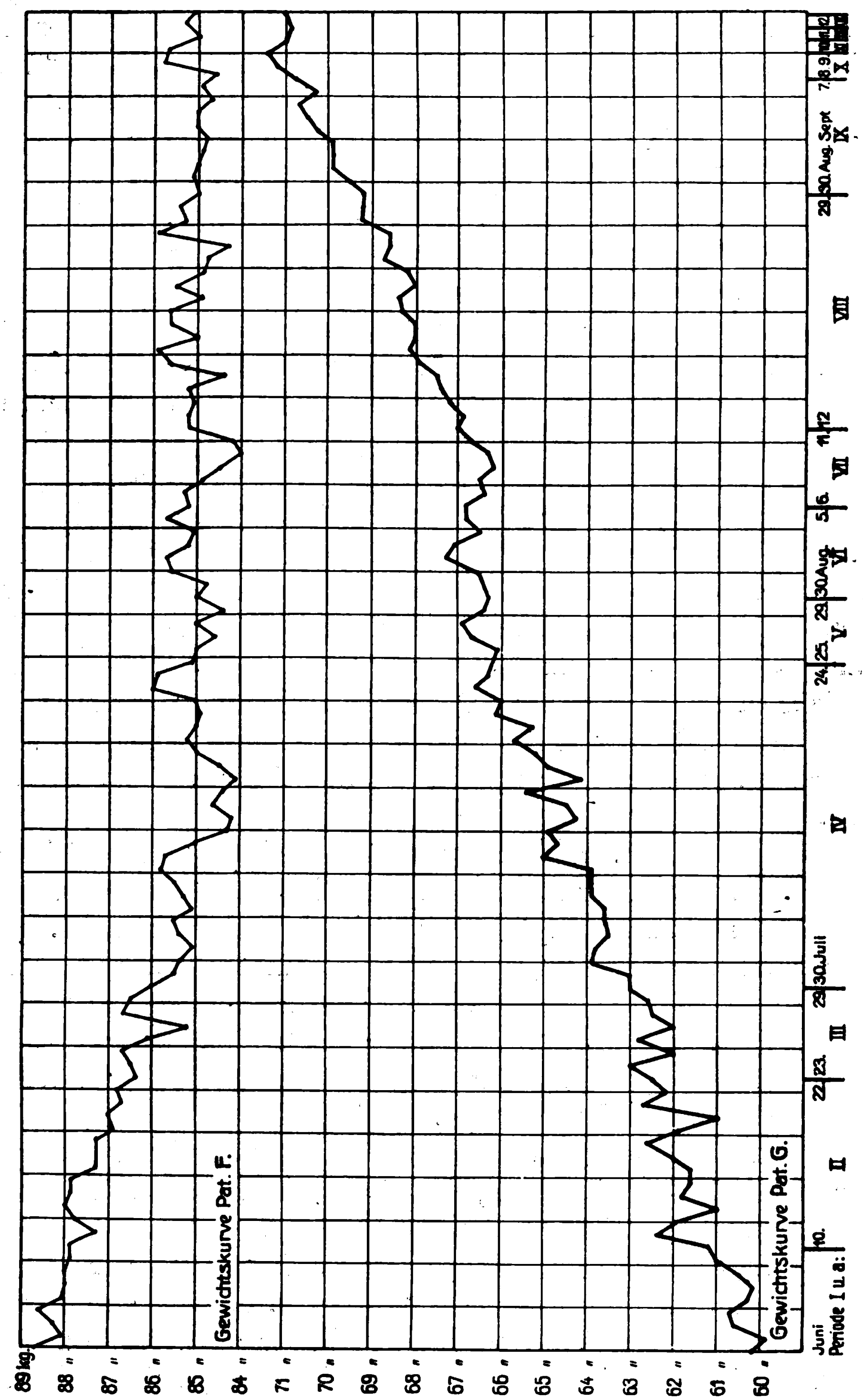


Fig. 7.

zu prüfen. Die Ergebnisse unserer Beobachtungen enthalten aber keinen Beweis, der die Schädlichkeit des Chlors für den Epileptiker irgendwie spezifisch darzutun vermöchte. Mit Recht hebt v. d. Velden (21) hervor, daß durch diese Versuche natürlich der eigentliche Wirkungsvorgang der Chloride nicht gefaßt werden könne. Ebenso unterläßt v. d. Velden nicht, zu betonen, daß er dieser Kochsalzempfindlichkeit keineswegs konstant und eigentlich nur bei jugendlichen Epileptikern begegnete. Daß es in einzelnen Fällen gelingen kann, durch starke Kochsalzzulagen bei Epileptikern Anfälle oder deren Äquivalente auszulösen, soll nicht bestritten werden. Es handelt sich aber hierbei zweifellos nicht um eine spezifische Toxiztät der Chlorwirkung, sondern um Momente, die in ebenso buntem wie rätselvollem Wechsel die Erregbarkeit der nervösen Zentralapparate des Epileptikers ernstlich bedrohen können: Momente, die der Klinik der Epilepsie erfahrungsgemäß ebenso wohlbekannt, wie theoretisch noch nicht deutbar sind. Es ist eine empirisch sichere Beobachtung, daß schon quantative und ganz besonders quantitativ-qualitative Schwankungen in der Salzzufuhr unangenehme Wirkungen hervorrufen. Der Erfolg scheint hierbei weniger durch die absolute Menge des vermehrt eingebrachten Salzes als vielmehr durch dessen relative Beziehung zur vorher gewohnt zugeführten Menge bedingt zu sein. Deshalb ist eine allerwichtigste, erfahrungsmäßige Forderung der Epilepsiebehandlung: sollen Anfälle verhütet werden, so sind Salzschwankungen unbedingt zu umgehen. Geschieht dies nicht, so werden durch brüske Änderungen der Salzzufuhr Anfälle direkt hervorgerufen.

In diese Gedankenreihen fügen wir wiederholt die Feststellung ein, daß wir ein von der Norm abweichendes Verhalten des Chlorwechsels beim genuinen Epileptiker nicht bemerken konnten. Es wäre ja immerhin möglich gewesen, daß die in Erwägung gezogene Überempfindlichkeit des epileptischen Organismus als eine besondere Verschiebung im Chlorniveau sich experimentell faßbar dargeboten hätte. Die tatsächliche Beobachtung läßt aber entsprechende teleologische Tendenzen nicht erkennen. Vgl. Fig. 1—6.

Daß eine herabgesetzte Urinausscheidung dem Anfall vorhergeht und besonders häufig diesen begleitet, ist längst bekannt. Es kann die Frage sein, ob es sich dabei um Veränderungen des Querschnitts verschiedener Gefäßbezirke, besonders also im Gebiet der Nieren handelt. In diesem Zusammenhang neigt v. d. Velden auch dazu, die Erscheinungen als Folge, nicht als Ursache der Anfälle zu betrachten. Bei dieser Verminderung der Harnmenge beobachteten

wir einen durchaus normalen Abfall der gesamten Chlorelimination. Eine pathologische Chlorstauung besteht also nicht.

In entgegengesetzter Wegrichtung, durch den Aufwand chlorarmer Ernährung, suchte Jödike (40) Einfluß auf die Epilepsie zu gewinnen. Auch durch diese Befunde wird die eventuelle Schädlichkeit des Chlorions für den Epileptiker entschieden in Abrede gestellt. Allerdings hat Jödike (10) bei seinen Beobachtungen die außerordentliche Zähigkeit des Körpers, an seinem Chlorbestand festzuhalten, nicht voll berücksichtigt. Durch die schon erwähnte Arbeit von Grünwald (20) ist festgestellt, daß der Harn möglichst chlorarm ernährter Kaninchen beinahe chlorfrei werden kann zu einer Zeit, wo das Blut noch normalen Chlorgehalt aufweist. Andererseits sind durch die berühmt gewordenen »Untersuchungen an zwei hungernden Menschen« von Munk (41) im Urin dauernd geringe Chlormengen nachgewiesen worden. Denn das durch Eigenzehrung verbrauchte Gewebe bringt seinen freiwerdenden Chlorbestand zur Ausscheidung. Jedenfalls ist es weder experimentell, noch durch breit und objektiv angelegte klinische Erfahrung möglich, eine spezifische Giftigkeit des Chlorions anzuerkennen.

Die Bilanz des Bromwechsels

ist in ihrer Aufstellung so eindeutig und übersichtlich, daß die Ergebnisse rasch abgehandelt werden können. Die Tatsache, daß Bromide im Körper aufgestapelt werden, indem gleichzeitig Chloride verdrängt werden, ist seit langem unbestrittenes Gemeingut dieser speziellen Forschung.

In den Mechanismus der Bromspeicherung bei Angebot einer gleichbleibenden, 5 g Kochsalz äquimolen Menge, also 8,8 g Bromnatrium und bei gleichzeitiger Zufuhr ansteigender Mengen Chlornatrium gewähren die Tabellen 4 und 4a bis einschließlich 7 bzw. 7a klaren Einblick. Vgl. Fig. 8—14.

Entsprechend der besonders von Grützner (42) betonten Forderung, die pharmakodynamische Wirkung verschiedener Stoffe nicht nach ihrem absoluten, sondern nach ihrem molekularen Gewicht zu vergleichen, wurden, wie schon erwähnt, äquimole Salzmengen angewendet. Die Analysenwerte für Chlor und Brom sind einmal in Grammen wiedergegeben, um den Vergleich mit den einschlägigen, früheren Forschungsergebnissen zu ermöglichen. Da aber der Ersatz der Elemente selbstverständlich nur im Verhältnis ihrer Atomgewichte vor sich geht, so wurden die Beziehungen der Größenordnung zwischen Gesamthalogen und Brom (Cl + Br : Br) nach dem Vorgang von Bönninger (23) in Molen festgelegt.

Die Ergebnisse der bezeichneten Beobachtungsreihen beweisen einwandfrei das Prinzip der direkten Abhängigkeit der Größe des Bromspiegels von der Größe der Chlorzufuhr. Vgl. Fig. 8—14.

In Periode IV z. B. gelingt es bei täglicher Zufuhr von 8,8 g BrNa und 10,0 g Kochsalz + Standardkost, also bei einer totalen Zufuhr von 170,75 g Br und einer Ausfuhr von 132,05 g Br einen positiven Bromspiegel von 38,66 g im Körper zu errichten. In Periode V wird bei gleichbleibender Bromzufuhr die Zulage des Kochsalzes von 10 g auf 15 g erhöht. Die Folge ist, daß die gesamte Bromeinfuhr von 34,15 g durch die totale Bromausfuhr von 39,00 g um 4,58 g Br übertroffen wird. Um diesen Betrag wird die in Periode IV erzielte Bromanhäufung durch Kochsalz verringert usw. Das Verhältnis Gesamthalogen: Brom in Molen, das z. B. in Periode V sich maximal wie 100 : 22,34 darstellt, sinkt nach Verdoppelung der Kochsalzzufuhr in Periode VII auf minimal 100 : 11,90.

Während der Periode VIII wurden zur Standardkost ausschließlich 8,8 g BrNa = 6,83 g Br (äquimol. Menge zu 5 g NaCl) gereicht. Einfuhr und Ausfuhr von Bromid vergleichen sich in der Weise, daß der Körper sich nach etwa 16 Tagen in ein annäherndes Gleichgewicht setzt. Im ganzen häuft der Körper während dieser Zeit eine positive Bromspeicherung von + 30,59 g

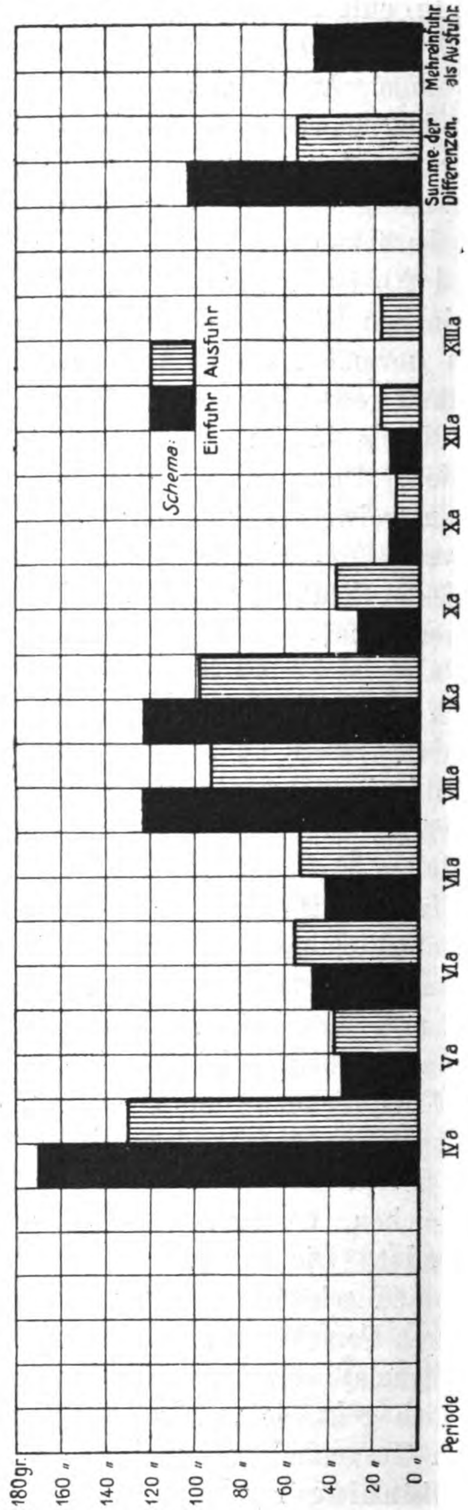


Fig. 8. Gesamt-Brom-Bilanz (Patient F.). Vgl. Tabellen 4a—13a.

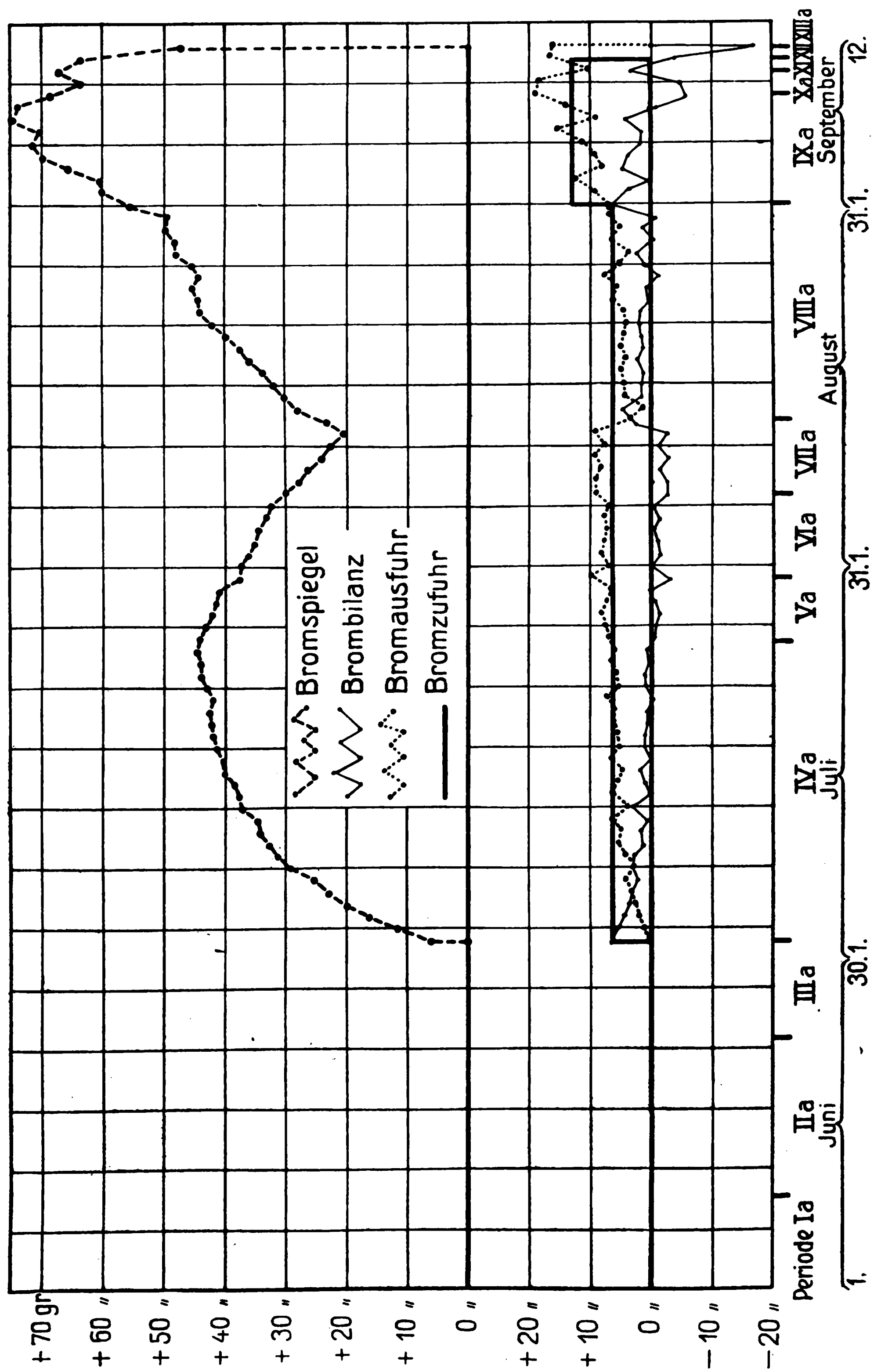


Fig. 9. Bromwechsel (Patient F.). Vgl. Tabellen 4a—13a.

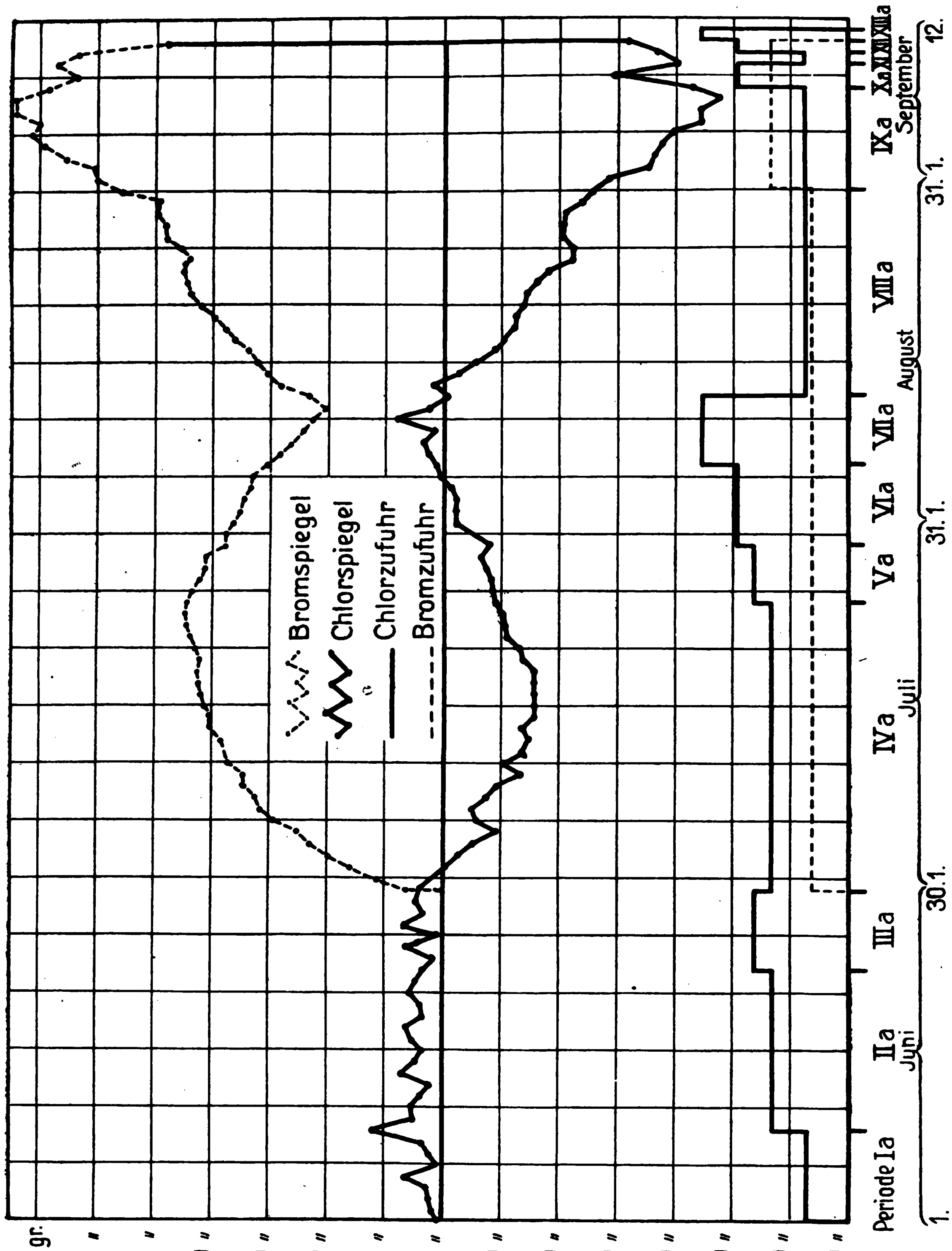


Fig. 10. Chlor- und Bromwechsel (Patient F.). Vgl. Tabellen 1a—13a.

Br an. Der Chlorwechsel während derselben Periode stellt einer Einfuhr von 136,80 g eine Ausfuhr von 155,58 g gegenüber, schließt also mit einer Unterbilanz von — 18,78 g Cl äquimolekular = 42,33 g Br.

Die Verdoppelung der Bromzufuhr auf 17,6 g BrNa = 13,67 Br während Periode IX unter den im übrigen gleichen Bedingungen der Reihe VIII hat eine entsprechende Erhöhung des Bromspiegels zur Folge. Vgl. Fig. 9 und 13. Die Einfuhr setzt sich nach 5 Tagen mit der Ausfuhr ins Gleichgewicht, und die Beziehung von Gesamthalogen zu Brom steigert sich maximal zu der Proportion 100 : 40,45.

Durch Umkehrung der Bedingungen, die für die Perioden IV bzw. IVa bis VII bzw. VIIa bestimmend waren, wurde während der Reihe IX bis XII der vorhergeschaffene Bromspiegel unter den Einfluß gleichzeitiger Zulagen von Chlor- und Bromnatrium gestellt. Prompt erfolgte das Absinken des Bromniveaus, und die vorher ausgeprägte Unterbilanz im Chlorwechsel fing sofort an, sich zu erholen. Vgl. Fig. 10 und 14.

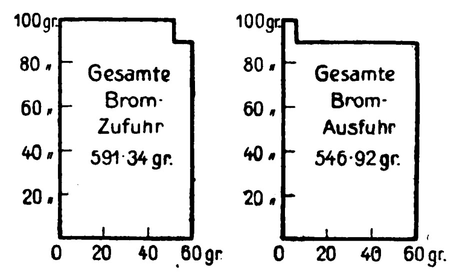


Fig. 11. Patient F. Vgl. Tabelle 15 a.

Ganz eklatant äußerte sich die bromverdrängende Wirkung der Chloride, als zum Abschluß der Beobachtung durch eine große Einzelgabe von Kochsalz ohne gleichzeitige Bromzufuhr das aufgestapelte Bromlager ins Wanken gebracht wurde. Bei Patient F. z. B. entwickelte sich im Laufe der Untersuchung bis zum Ende der Periode XIIa ein positiver Bromspiegel von 63,41 g Br. Die einmalige Zufuhr von 30,0 g Kochsalz verdrängte durch absolute Ausscheidung im Urin 16,72 g Br, bedingte also einen Absturz des Bromdepots von 63,41 g auf 46,69 g Br. Dieselbe Kochsalzmenge von 30 g veranlaßte bei Patient G. einen übereinstimmenden Ausstoß von 16,46 g Br. Dadurch wurde der am Schluß der Periode XII bis zu 79,25 g angehäufte Brombestand mit einem Schlag auf 62,78 g zurückgeworfen.

Durch diese Untersuchungen, die zum erstenmal unter beweisfähigen Stoffwechselbedingungen den Chlor- und Bromwechsel beim genuinen Epileptiker bestimmten, werden zunächst die Ergebnisse der früheren, eingangs geschilderten Arbeiten bestätigt. Die Verdrängung der Chloride aus dem Körper durch die Bromide, die Aufspeicherung der Bromide und die Schnelligkeit ihrer Ausfuhr durch die Nieren verlaufen auch beim Epileptiker mit der für den tierischen Organismus festgelegten Gesetzmäßigkeit. Dann wird die von v. Wyss (19) bestrittene Tatsache einwandfrei bewiesen, daß »ver-

mehrte Chlorzufuhr zu einer vermehrten Ausscheidung des gleichzeitig gereichten oder schon im Körper befindlichen Broms führt«. Die Beziehungen zwischen Chlorid- und Bromidausscheidung sind v. Wyss (19) entgangen, weil er bei der Mehrzahl seiner Harnanalysen die Verhältnisse des Chlorwechsels außer acht ließ. Jedenfalls kann der kritischen Äußerung Bönnigers (23), daß die von v. Wyss behauptete Chlorverarmung als das eigentliche Prinzip der Bromwirkung eine ganz willkürliche Annahme sei, die der experimentellen Begründung entbehre, nichts entgegengehalten werden. Da jede Bromzufuhr zwangsweise von einer Chlorverdrängung begleitet ist, haben wir zur Sache selbst bereits betont, daß auf diesem Wege die reine Theorie der Bromwirkung letzten Endes natürlich gar nicht zu finden ist. Erkenntnistheoretisch stehen wir also vor der Wahl, entweder über das grundsätzlich Entscheidende nichts zu denken oder, was Virchow (43) in ähnlicher Lage als ersprießlicher darstellte, nach einem neuen Wege zu suchen, der zur Kenntnis des eigentlichen Wesens dieses pharmakodynamischen Geschehens führt.

Für die Praxis erhellt klar, daß jeder »Bromerfolg« nur durch eine entsprechende Zufuhr von Brom bedingt sein kann. Aus unserer Untersuchung sticht auffallend hervor, wie durch Kochsalz die Anlage eines Brom-

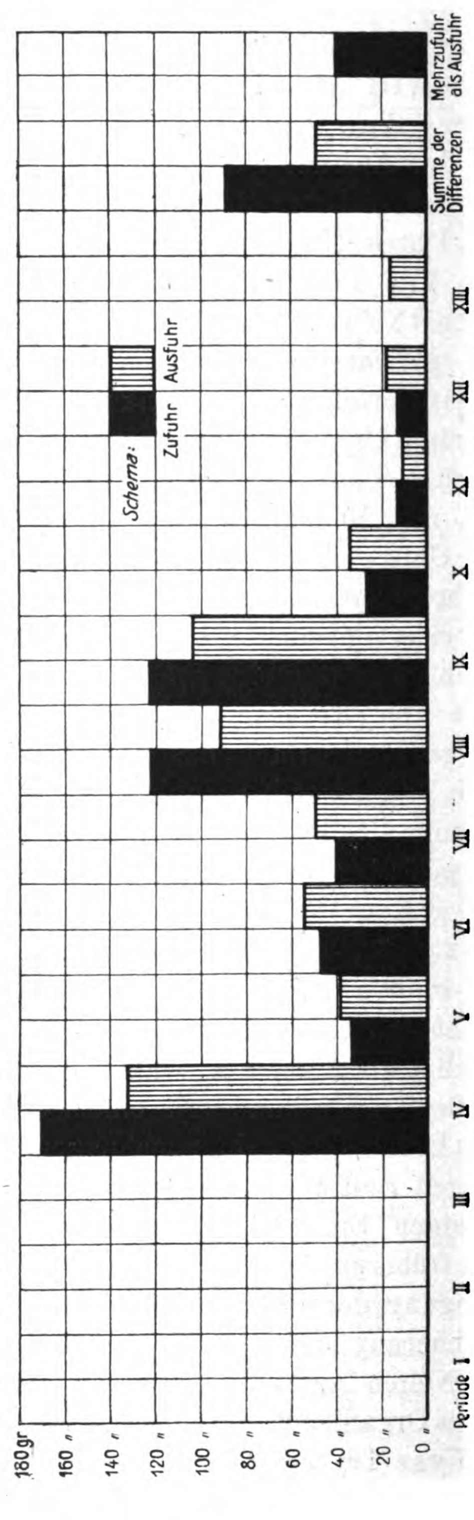


Fig. 12. Gesamt-Brom-Bilanz (Patient G.). Vgl. Tabellen 4—13.

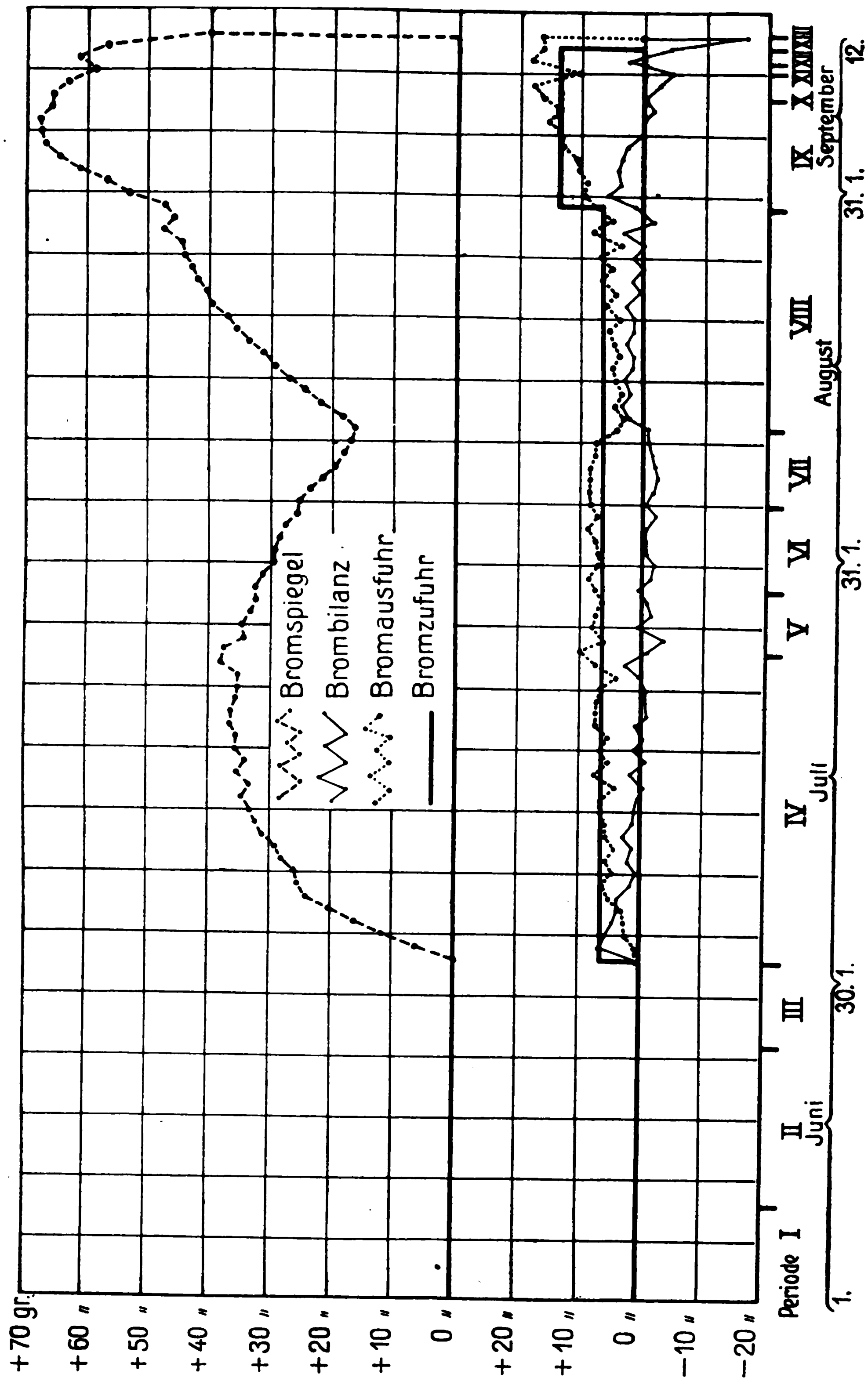


Fig. 13. Bromwechsel (Patient G.). Vgl. Tabellen 4—13.

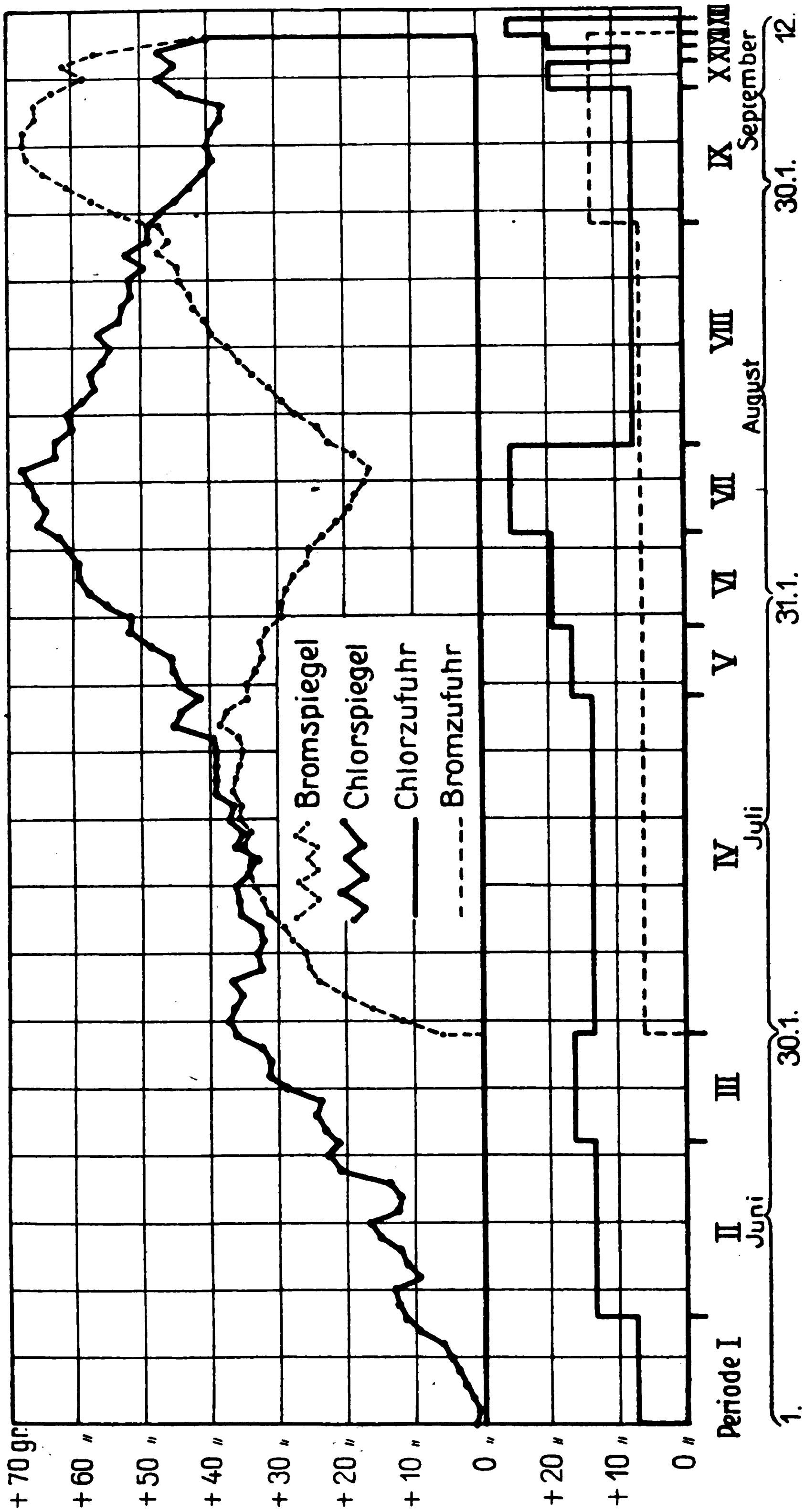


Fig. 14. Chlor- und Bromwechsel (Patient G.). Vgl. Tabellen 1—13.

spiegels nachdrücklich gesperrt werden kann. Vgl. Fig. 10 und 14. Außerdem ist ersichtlich, daß die Anhäufung von Brom im Körper optimal nur dann möglich ist, wenn die Ausbreitung des Bromids im Organismus unter den ausschlaggebenden Druck eines größeren, äußeren Bromsalzangebotes gesetzt wird. Die Vorstellung einer diesen Verhältnissen angepaßten vis a tergo leistet hier dem praktischen Handeln große Dienste. Auf die besonderen Umstände der Praxis der Brombehandlung soll nachher noch eingegangen werden.

Fast gleichzeitig mit unserer Untersuchung haben Ellinger und Kotake (44) die Ausscheidungsverhältnisse der Bromide und ihre Beeinflussung durch Kochsalzzufuhr einer experimentellen Prüfung an Kaninchen unterworfen. Durch die Versuche von Ellinger werden unsere an Menschen gewonnenen Resultate voll bestätigt. Unsere Resultate werden noch erweitert durch den Nachweis, daß die Bromanhäufung im Blut unter sonst gleichen Bedingungen beim kochsalzarmen Tier eine viel bedeutendere ist als beim kochsalzreichen. Sie erweisen zugleich aufs neue die grundsätzliche Berechtigung der von Richet und Toulouse (45) eingeführten Behandlungsmethode der Epilepsie und bestätigten am Kaninchen die Resultate, die Hoppe (18) durch die Untersuchung des Magensaftes von Epileptikern auf Chlor und Brom nach kochsalzarmer und nach kochsalzreicher Kost erhalten hat. Für diese unterstützende Wirkung der kochsalzarmen Ernährung ist auch Ulrich (46) an Hand jahrelanger Beobachtungen mit überzeugender Kraft eingetreten.

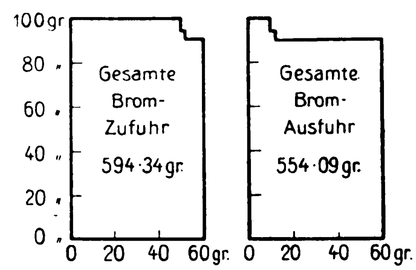


Fig. 15. Patient G. Vgl. Tabelle 15.

Über die Frage nach der freien Verteilung des Broms im Organismus können kaum noch Meinungsverschiedenheiten bestehen. Die Bedeutung bestimmter Gewebe als Salzlagerstätten ist allgemein anerkannt und die verschieden entwickelte Fähigkeit derselben als Chlordepot zu dienen, wie sie von Wahlgren (47) topographisch für einzelne Organsysteme bestimmt wurde, scheint auch die Anhäufung von Brom zu beherrschen. Daß somit die größte Kapazität zur temporären Aufnahme eingeführter Bromsalze den Organen zukommt, die auch normalerweise am chlorreichsten sind, ist von zahlreichen Forschern, zuletzt von Ellinger und Kotake (44), Bernoulli (48), Jarvonat und Cremieux (49) u. a. festgestellt worden. Es ist bewiesen, daß für Brom eine Neurotropie im Sinne Ehrlichs nicht

besteht. Chlor und Brom verhalten sich gleichsinnig und diffundieren einfach nach physikalischen Gesetzen in die im Gehirn enthaltene Flüssigkeit hinein. Von besonderer Wichtigkeit ist, hervorzuheben, daß eine organische Brombindung im Körper nicht vorzukommen scheint. Deshalb läßt die Lipoidlöslichkeit organischer Brompräparate allein keinen Schluß zu auf die Verteilung im Organismus. Zahlreiche organische Brompräparate gehören überhaupt chemisch und physikalisch in die Reihe der lipoidlöslichen Narkotika, und dieser Umstand ist auch für ihre Wirkung bestimmend. Für den Menschen ist von Gutknecht (50) die Überlegenheit der anorganischen gegenüber organischen Brompräparaten dargetan.

Die von zahlreichen Autoren, zuletzt von Magnus (51) für Kochsalzlösung bestimmte Promptheit im zeitlichen Verlauf des Übertritts in die Gewebe, ist durch die Arbeiten namentlich von Bönniger (23) und S. v. Bodandy (52) auch für Brom außer Diskussion gesetzt. Die glatte Resorption von Brom aus dem Darm geht auch aus unseren Untersuchungen hervor. G. Bolgar (53) will sogar gefunden haben, daß Kochsalz im Darm verdrängt und langsamer resorbiert wird bei Gegenwart von Brom. Wir selbst konnten ähnliche Beziehungen direkt nicht feststellen. Jedenfalls aber ergaben Kotanalysen, daß die bei Besprechung der Chlorbilanz mitgeteilten Chlorwerte nicht merklich verändert wurden. Die Ausscheidung von Brom durch den Darm ist äußerst gering und steht entschieden noch hinter der Chlorelimination zurück. Die Absonderung von Brom durch den Schweiß wurde von Tachau (54), selbst bei einem chronisch mit 7 g BrNa behandelten Epileptiker, nur nach Spuren geschätzt. Zahlenmäßige, aber ebenfalls sehr niedrige Werte fand Bönniger (23) im Schweiß von chronisch bromisierten Patienten.

Blutanalysen konnten im Interesse der ruhigen Schonung der Versuchspersonen von uns nicht durchgeführt werden. Die Verhältnisse sind aber auch auf diesem Gebiete voll abgeklärt. In einer experimentellen Studie über die Ursache der Bromretention faßte E. Frey (55) die Beziehungen zwischen dem Bromgehalt des Blutserums und dem des Harns und zeigte, daß der Bromgehalt des Harns demjenigen des Bluts gleichkomme. Bönniger stimmte mit Frey überein. Die Analysen von Ellinger und Kotake und von Bernoulli beweisen ebenfalls, daß die Bromkonzentration im Harn derjenigen im Blut parallel läuft, aber doch so, daß die Urinkonzentration stets um ein Geringes hinter der des Blutes zurückbleibt.

Der Verlauf des gesamten Wasserwechsels während der ganzen Beobachtung wird annährend dargestellt durch die Summe der mit

Urin und Kot ausgestoßenen Flüssigkeitsmenge zusammen mit der Größe des unmerklichen Gewichtsverlustes. Dabei kommt der Umfang des letzteren einfach als Wert der durch Lunge und Haut abgegebenen Wassermenge in Anschlag. Die Frage nach der Bindungsweise und nach der Ausscheidungsform der Hauptmenge des normalen Körperwassers steht ja heute noch offen. Daß Salze nur in wässeriger Lösung und Wasser nie chemisch rein ausgeschieden wird, entspricht den tatsächlichen Beobachtungen am besten. Daneben steht aber fest, daß der Körper große Mengen seines Wassers als Wasserdampf durch die Lungen abzugeben vermag. Der üblich gewordenen Voraussetzung, es seien der physiologische Wasserwechsel und seine Störungen ausschließliche Funktionen des Kochsalzbestandes, haftet infolgedessen der Makel jeder Hypothese an. Immerhin ist durch zahlreiche Arbeiten, besonders von seiten der Pädiater (56) die Kenntnis der Beziehungen zwischen der allgemeinen Salzlage und dem Wasserbestand des Körpers wesentlich erweitert worden. In unseren Fällen kamen Besonderheiten, die nicht durch die bekannten physikochemischen Gesetzmäßkeiten erklärt werden könnten, nicht zum Ausdruck.

Die Zufuhr von Wasser als freies Getränk und als Wassergehalt der Standardkost wurde während sämtlicher Stoffwechselperioden gleichmäßig gehalten. Es ist ersichtlich, daß darüber hinaus Wasser vom Organismus abgegeben wurde, das der Verbrennung organischer Bestandteile sein Entstehen verdankte.

Die Körpergewichtskurve (vgl. Fig. 7) zeigt für die beiden Kranken entgegengesetzten Verlauf. Bei Patient F. erfolgte ein Verlust von 2,6 kg durch Abfallen des Körpergewichtes von 88,7 kg auf 85,1 kg. Bei Patient G. entwickelte sich eine Gewichtszunahme von 10,8 kg durch Ansteigen des Körpergewichtes von 60,2 kg auf 71,0 kg. In welchem Umfange diese Verhältnisse durch den Brennwert der Versuchskost beeinflußt werden konnten, wurde bereits anläßlich der Besprechung der allgemeinen Stoffwechselbedingungen geschildert. Daneben fordern die zur Unterbringung des dargestellten Bromspiegels nötigen Vorkehrungen entsprechende Berücksichtigung innerhalb der Schranken der gleichzeitig und zwangsweise verlaufenden Chlorverdrängung.

Experimentell und im akuten Versuch sind Besonderheiten der Bromwirkung auf Herz und Kreislauf nicht aufgefallen. Nach unseren Beobachtungen scheint dauernd fortgesetzte Bromisierung eine Wirkung auf das Gefäßsystem zu entwickeln im Sinne einer Herabsetzung des Vasomotorentonus. Diese gibt sich durch erhöhte Puls-

zahl und Kongestion zu erkennen. Auch in dieser Hinsicht äußert sich ein Gegensatz zwischen Brom und Chlor. Kochsalz setzt den Schwellenwert der Gefäßinnervation für psychische und mechanische Reize deutlich herab: Die Pulszahl sinkt und tagelanges Frieren nach Kochsalzgaben ist vielleicht durch Konstriktion der Hautgefäße bedingt. Der Epileptiker besitzt ein äußerst labiles, sehr erregbares Vasomotorensystem. Nimmt man an, daß der epileptische Insult eine Folge von lokalem Gefäßkrampf im Gehirn ist, so würde sich durch diese antagonistische Wirkung des Broms auch dessen antiparoxysmaler Einfluß erklären. Daß es sich hierbei nicht um die Folge einer Chlorverarmung nach Art der von v. Wyss (19) aufgestellten Behauptung handelt, haben wir bereits auseinandergesetzt. Brom verdrängt Chlor, aber ebenso bringt Kochsalz ein angelegtes Bromdepot ins Wanken, und bei gleichzeitiger Zufuhr verdrängt Chlor Brom. Vgl. Fig. 10 und 14. Deshalb ist Kochsalz das souveräne Heilmittel des Bromismus. Von Bernouilli (48) ist überdies am Kaninchen gezeigt worden, daß schwere Bromidvergiftung durch die Infusion von z. B. Natr. citric., Natr. sulphuric., Natr. nitric., also durch Infusion nicht chlorhaltiger Salzlösungen, mit relativem Erfolg zu bekämpfen sind. Der Einwand, daß es sich unter dem Einfluß dieser nichtchlorhaltigen Neutralsalzlösungen einfach um eine mechanische Ausschwemmung von Brom und Chlor handle, wird durch die Tatsache widerlegt, daß durch Salzdiurese eher eine relative Bromanhäufung im Körper zustande kommt. Daß andererseits Formen von Bromismus bestehen, die allein durch die diuretische Wirkung der Digitalis geheilt werden können, wird von Laudenheimer (24) berichtet. Auch hier kommt einer ungezwungenen Erklärung die Annahme jedenfalls näher, daß der Körper durch die Digitalisdiurese von aufgespeicherten Bromiden befreit wird, als daß etwa nur der Wassergehalt eine Verminderung erfährt, der prozentuale Kochsalzgehalt aber erhöht und so das Wunder der Verwandlung von Chlorarmut in Chlorreichtum vollzogen wird.

Damit schließt sich der Ring der experimentellen und klinischen Kenntnisse der Bromwirkung und es bleibt noch übrig die für

die Bromtherapie

maßgebenden Momente nach ihrer Bedeutung kurz zu erwähnen.

Zunächst muß natürlich gesagt werden, daß auf ihrem wichtigsten Anwendungsgebiet: der Epilepsiebehandlung die Bromtherapie nur symptomatische Dienste leistet. Dieser Umstand ist aber so lange nicht als besonderer »moralischer« Nachteil zu werten, als der

Krankheitsbegriff der Epilepsie selbst noch bloß symptomatisch ist. Wie tief der theoretischen Einsicht noch immer das eigentliche Wesen der Epilepsie hinter dem schwankenden Syndron vielgestaltiger Erscheinungen verborgen liegt, wird durch nichts peinlicher dargestellt, wie durch das Kaleidoskop der Ursachen, welche die Ätiologie dieser nicht nur relativ sehr verbreiteten Krankheit be-

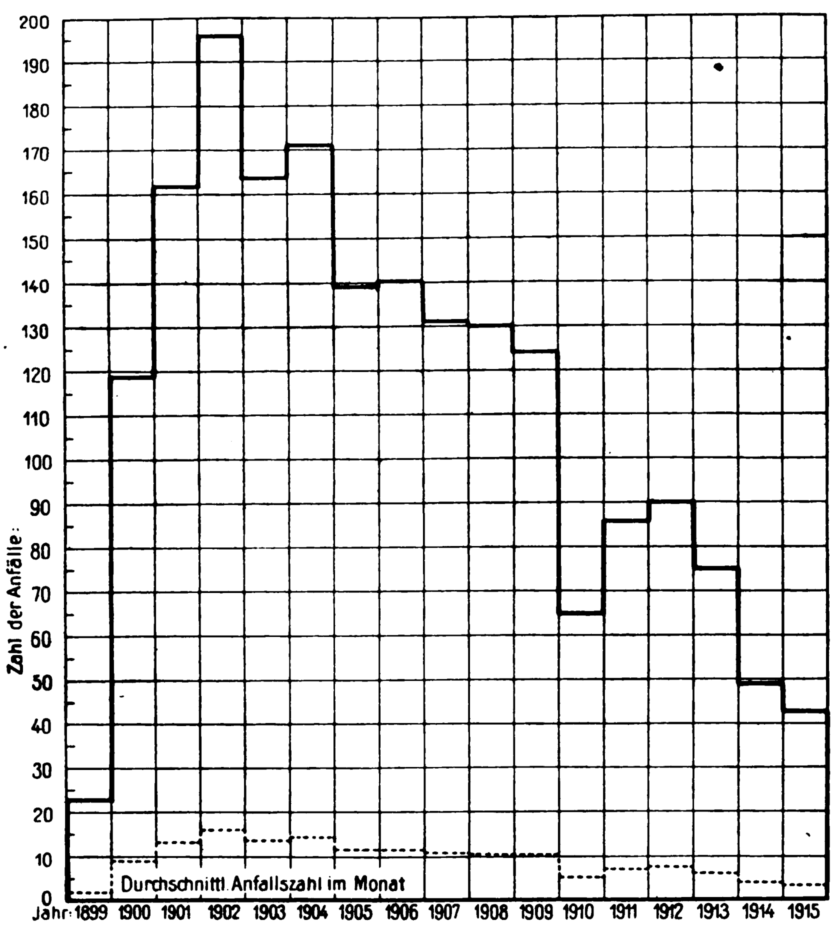


Fig. 16. Tabelle der Anzahl der epileptischen Anfälle (Patient G.).

gründen sollen: Die Epilepsie als ursächlich bedingte Folge einer Askaridenwirkung oder als Folge eines uferlosen Panpsychismus vom Geist der Psychanalyse Steckels seien als Marksteine der heute noch möglichen Betrachtungsweise hierhergesetzt. Der Wert der niemals kausal heilenden Bromtherapie der Fallsucht liegt in der sicheren Beeinflussung namentlich der motorischen Symptome, die bei planmäßiger Behandlung verschwinden. Vgl. Fig. 16.

Die unbedingte Notwendigkeit aber, vor allem diese motorischen Symptome zu bekämpfen, ergibt sich aus folgendem Tatbestand:

Der epileptische Krampfanfall erscheint um so leichter auslösbar, je öfter er sich wiederholt. Die Anfälle äußern sich nicht in regelmäßigen Zeitabständen, sondern die Intervalle werden bei unbehandelten Kranken in der überwiegenden Mehrzahl zusehends kürzer. Die Zunahme der Verblödung überhaupt, die Intensität der deletären Wirkung des Krankheitsprozesses auf die ganze zerebrale Tätigkeit ist erwiesenermaßen direkt beherrscht von der Zahl der Anfälle. Außer den schweren psychischen Schäden, welche die motorischen Entladungen unmittelbar bedingen, sind die Anfälle deshalb weiter sehr gefährlich, weil der ganze Körper in einen abnormen Zustand versetzt wird, dessen Folgen das Gehirn wiederum sekundär ungünstig beeinflussen durch starke Erschöpfung, Unterernährung, durch Traumen, besonders durch Kopftraumen im Anfall.

Es kann nicht nachdrücklich genug betont werden, daß dem Bromid ein spezifisch ätiotroper Einfluß auf die Epilepsie gar nicht zukommt: Die Sperrung der Anfälle bedeutet keine Heilung, sondern nur eine, meistens allerdings lebenswichtige Schonung des Epileptikers.

Gegenüber den Fällen, bei denen nach einer gewissen Behandlungszeit die Krämpfe dauernd verschwanden und wo der Prozeß im Gehirn vielleicht als primär geheilt betrachtet werden darf, gegenüber diesen Fällen steht die größere Heerschar der anderen, bei denen entweder die motorischen Explosionen sich immer wieder entladen, sobald die Behandlung ausgesetzt wird, oder bei denen, trotz des Fehlens der Anfälle ein fortschreitender geistiger Verfall oder häufige Absenzen und die mannigfaltigen psychischen Äquivalente sich einstellen.

Höchstwahrscheinlich ist das uns imponierende, motorische Symptom überhaupt schon eine Fernwirkung, eine sekundäre Folge, bedingt durch einen Ausfall der Funktion von Hemmungszentren oder durch Reizvorgänge, veranlaßt durch eine außerhalb der motorischen Hirnregion, aber unbekannt wo liegende, primäre Störung. So unfaßbar die Pathogenese der Epilepsie sich heute auch noch darstellen mag, die Tatsache steht für jeden Erfahrenen fest, daß dieser Krankheit als konstitutionellem Defekt, die Neigung zu typischem Zerfall, namentlich geistiger Funktionen, auch bei Ausbleiben der Anfälle, innewohnt.

Dem Laien allerdings erscheint das anfallfreie Individuum ohne weiteres als gesund. Für die bürgerliche Verwendbarkeit des Fall-

süchtigen kann diese Auffassung des Sachverhalts unter Umständen nur von Vorteil sein.

Der Umstand aber, daß auch das ärztliche Urteil häufig diesen bloßen Schein der Dinge nicht erkannte und zur Schulmeinung verdichtet, das durch Brombehandlung erzielte Schwinden der Anfälle als Heilung der Epilepsie proklamierte, dagegen die im folgenden, anfallosen Stadium zunehmende Demenz der toxischen Schädlichkeit der Bromwirkung kurzerhand zur Last legte, dieser Umstand trägt die Schuld an der immer noch großen Unsicherheit in der Beurteilung der Bromtherapie.

Das Gespenst der

Bromfurcht

beherrscht mit Erfolg die Auffassung auch interessierter Schichten und wird nicht etwa nur in den Kreisen der Naturheilkundigen am Leben erhalten. In anerkannten Lehrbüchern der Toxikologie steht z. B. zu lesen: »Die einmal ausgesprochenen (scil. durch Brom hervorgerufenen!), psychischen Störungen gelten als unheilbar.« Angesehene zeitgenössische Kliniker teilen mit, daß »die dauernde Störung der geistigen Fähigkeiten und des körperlichen Befindens nicht als Folge der Epilepsie, sondern als Folge der chronischen Bromvergiftung aufzufassen sei«. Diesen Behauptungen, die ja oft mehr der Ausdruck der herrschenden Meinung wie der objektiven Erfahrung sind, stehen zahlreiche und leicht zu häufende Beobachtungen gegenüber, daß Epileptiker ohne Brom dement werden und verblöden, während umgekehrt bei massenhafter Bromdarreichung so und so oft Besserungen gerade des geistigen Zustandes erfolgen.

Die Ansichten von der Schädlichkeit des Broms für den Organismus stützen sich hauptsächlich auf den Bromismus und seine Begleiterscheinungen, die Bromakne usw. Wie verwischt und unzuverlässig schon im äußeren Umriß das Bild der chronischen Bromintoxikation, als der Unterlage der klinischen Erscheinung des Bromismus, sich eigentlich bis heute darstellte, habe ich in meiner Arbeit »Zur Psychophysik der Bromwirkung« (57) beschrieben. Gesicherte, experimentelle oder klinische Kenntnisse fehlten eigentlich vollständig: desto überzeugter war die Geste, die auf das Schuldenkonto der Bromwirkung verwies.

Mit der Milderung, die schon in der verschiedenen Eigenart der beiden Medikamente begründet ist, grundsätzlich aber ungeschwächt, gelten auch für die Einschätzung der Brombehandlung die Erwägungen, die Ehrlich (58) seiner Abwehr der Angriffe auf Salvarsan zugrunde legte. Wenn wirklich die vielfach verbreitete Forderung

erfüllt werden sollte, für die menschliche Therapie nur absolut ungefährliche Mittel zu verwenden, dann wäre jeder Fortschritt, nicht nur auf dem Gebiete der Therapie, unterbunden. Gerade so naiv wäre die Forderung, daß bei chirurgischen Erkrankungen nicht lebensgefährlicher Natur nur unbedingt gefahrlose operative Eingriffe gemacht werden dürfen. Deshalb ist es auch klar, daß ein Unterschied zwischen der therapeutischen Moral des Internisten und des Chirurgen grundsätzlich nicht bestehen kann. Wenn dieser Unterschied tatsächlich doch besteht, so ist er eben nur möglich auf Grund der Vorstellung, daß eine Medizin nicht »schaden« darf, während Jeder weiß, daß eine Operation stets Gefahren bieten kann. Der sogenannte Gefährdungsquotient, der sich für den Chirurgen aus dem Verhältnis zwischen der Gefahr der Erkrankung und der Unfallsziffer der Operation ergibt, bestimmt im Wesen natürlich auch das Handeln des internen Therapeuten: Auch dieser muß wissen, was der erwünschten Wirkung eines Mittels gegenüber steht an Unfallsmöglichkeiten und wie oft diese vorkommen können.

Der Bromtherapie würde die Existenzberechtigung natürlich entzogen durch den Nachweis der direkten Schädlichkeit der Brombehandlung an sich für den Organismus. Es kann aber festgestellt werden, daß die Bromfurcht weder praktisch begründet, noch theoretisch berechtigt ist. Vielmehr hat die Forderung von Voisin (3), dem die klinischen Phänomene des Bromismus schon ganz geläufig waren, die Forderung, daß Bromsalze auch für den »geheilten« Epileptiker fast ein Nahrungsmittel bleiben müssen, heute erst recht Anspruch befolgt zu werden. Denn es gelingt den Mechanismus der Bromwirkung derart zu regulieren, daß jede Unfallsmöglichkeit kurzweg ausgeschaltet wird.

Der fundamental wichtige Einfluß des Chlors auf die Wirksamkeit des Broms kommt in doppelter Richtung zum Ausdruck. Es besteht ein Schwellenwert nach oben insofern, als durch zu große Kochsalzgaben infolge des bromverdrängenden Chloreffektes die Errichtung eines wirksamen Bromspiegels nachhaltig gesperrt wird.

Umgekehrt darf nach unten eine gewisse »physiologische« Chlorschwelle nicht unterschritten werden. Diese Möglichkeit würde geschaffen durch fortgesetzte hohe Bromzufuhr bei chlorarmer Ernährung infolge der chlorverdrängenden Eigenschaft von Brom.

Daß übrigens von den Halogenen nicht nur Bromide, sondern auch Jodide vikariierend für Chlor nach Art osmoregulatorischer Vorrichtungen eintreten können, ist experimentell bewiesen (49). Auch hier bestehen maximale Grenzwerte und »was darüber ist, ist vom

Bösen«, das sich hier als spezifische Halogenintoxikation zeigt. Der Gefahr eines deletären Bromismus wird durch Kochsalz unbedingt wirksam gesteuert.

Zwischen diesen beiden oberen und unteren Schwellenwerten für Chlor liegt noch ein drittes, wichtiges Moment: Der Faktor der Konstanz. Der Epileptiker verträgt unvermittelte, auch nur quantitative Salzschwankungen sehr schlecht: Er wird unter Umständen und meistens dadurch explosiv entladen. Wir haben die in Betracht fallenden Verhältnisse bereits geschildert und vermeiden deshalb Wiederholungen. Diese Gleichmäßigkeit der Zufuhr nicht nur für Chlor, sondern auch für Brom und nach Möglichkeit auch für Wasser sichert ein besonders befriedigendes klinisches Ergebnis.

Deshalb ist rechtzeitig, also schon bevor üble Folgen eintreten, Vorsorge zu treffen, um ungewollten, also nicht selbst verschuldeten Zustandsänderungen im erzwungenen Gleichgewicht der beschriebenen Formel zu begegnen. Außer der Legion der möglichen, interkurrenten Krankheiten sind Stoffwechselstörungen und zumal — wegen der unvermeidlichen Resorptionsveränderungen — Darmaffektionen zu fürchten. Am besten wird bei diesen Zufällen die Bromdosis erhöht oder die Kochsalzzufuhr noch mehr eingeschränkt. Dasselbe Verfahren vermehrter Bromzufuhr ist empfehlenswert in den Fällen von Epilepsie, die nach Ulrichs (59) Auffassung bis zu einem gewissen Grad regelmäßige Schwellenwertschwankungen aus inneren Gründen zeigen, wie z. B. menstruelle Typen. Auch für die Bromtherapie ist nicht nur die Bekämpfung, sondern auch die prophylaktische Verhütung der Anfälle eine hochwichtige Aufgabe.

Der eigentliche »Bromerfolg« ist natürlich praktisch, trotz aller erkenntniskritischen Reservate, direkt abhängig von einer entsprechenden Bromverfütterung. Wird diese nicht konsequent gesichert, so bleibt die ganze Bromtherapie eine müßige Spielerei.

Es ist auch hier bedeutsam, nicht ohne Vorbereitung große Brommengen in den Körper zu werfen. Man schleicht sich ein und erleichtert dadurch die Angewöhnung an Brom ganz wesentlich. Ebenso darf ein im Körper angereichertes Bromdepot nicht plötzlich abgebrochen werden. Es ist ein schwerer Kunstfehler, der sich katastrophal rächen kann, eine Bromkur durch unvermitteltes Unterbinden der Bromzufuhr plötzlich abzustoppen. Auch hier schleicht man vorsichtig aus und vermeidet auf diese Weise Erscheinungen der Bromabstinenz. Es sind dies Zustände, die früher unbedenklich als eine psychische Verschlimmerung epileptischer Natur aufgefaßt wurden. Im Wesen aber sind sie inzwischen als sichere Folgen von

Bromabstinenz in unserer gemeinsamen Untersuchung von Schabelitz (60) und mir (57) erwiesen und beschrieben worden.

Zur Kontrolle der optimalen Bromwirkung dient neben der klinischen Beobachtung vor allem die Halogenanalyse des Harns. Es ist festgestellt, daß die Bromkonzentration im Urin parallel verläuft mit derjenigen im Blut, immerhin mit einem gewissen geringen Höhenunterschied zugunsten des Blutes.

Der kurz vorher beschriebene untere Schwellenwert ist individuell schwankend: Im Durchschnitt und erfahrungsgemäß pendelt er im Blute um den Wert $\frac{2\ \mathrm{Cl}}{3}$ g. Ein weitergehender Chlorentzug ist in der Regel nicht zu versuchen, um der Gefahr eines deletären Bromismus auszuweichen.

Als unbedingtes Heilmittel des Bromismus bewährt sich auf Grund seiner bromtreibenden Eigenschaft das Kochsalz.

Gelangen Bromabstinenzerscheinungen zum Durchbruch, so werden diese durch Zufuhr neuer Bromdosen spontan und leicht aufgehoben.

Empirisch und experimentell kommt den anorganischen Bromsalzen der optimale Bromerfolg zu. Eine organische Brombildung scheint sich im Körper nicht anzubahnen. Es ist auch für die Verhältnisse am Menschen festgestellt (50), daß organische Brompräparate für die erwünschten Zwecke der Bromtherapie keinerlei Vorteile aufweisen. Bleiben noch die Alkalibromide. Auf dem Boden experimenteller Begründung haben Januschke und Inaba (61) eine Warnungstafel vor dem Gebrauch des Bromammoniums aufgestellt. Zweifellos eignet sich Natriumbromid weitaus am besten. Ein großer Nachteil liegt nur in dem unangenehmen Geschmack, der den Widerwillen der Patienten gegen höhere Dosen auf die Dauer rechtfertigt.

Deshalb ist es ein entschiedener Vorteil von Präparaten nach Art des Sedobrols, die eine schmackhaft-bekömmliche Form der Bromnatirumzufuhr gewährleisten und die darüber hinaus eine für den Kranken selbst und seine Umgebung ebenso bequeme wie unauffällige Durchführung der Bromtherapie mit gleichzeitiger Kochsalzregulierung ermöglichen.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die exakte Bromtherapie wie dies Binswanger (62) schon lange hervorhebt, sich nur bei klinischer Behandlung durchführen läßt. Jedenfalls sollte wenigstens die »Einstellung« einer Bromkur unter sachverständiger Leitung geschehen. Es ist zwecklos und — auch im Interesse des guten Rufes der Bromtherapie — schädlich, ohne sichere Grundlage, nur nach dem »ärztlichen Gefühl«, das oft genug sich nur aus dem

Handgelenk entwickelt, oder gar im Anschluß an eine der von Ferré, Gowers u. A. aufgestellten schematischen Vorschriften, das Programm einer Brombehandlung zu bestimmen.

Zusammenfassung.

An zwei individuell differenzierten, genuinen Epileptikern, wurden in monatelangen Beobachtungen — zum erstenmal unter genügend langfristigen, beweisfähigen Verhältnissen —

> der Kochsalzwechsel — die Kochsalzwirkung — die Wechselbeziehungen zwischen Chlor- und Bromnatrium — die Mechanik der Speicherung von Bromid — und der Verlauf des Wasserhaushaltes

verfolgt.

Der Kochsalzwechsel des genuinen Epileptikers ist grundsätzlich ganz den Bedingungen unterstellt, welche die entsprechenden Verhältnisse beim normalen Menschen beherrschen.

Die Frage nach der möglichen Giftigkeit des Chlorions für den Epileptiker im Sinne einer spezifischen, Anfälle auslösenden Noxe, wurde durch die Ergebnisse verneint. Dagegen ist es eine empirisch sichere Beobachtung, daß brüske quantitative und ganz besonders quantitativ-qualitative Schwankungen in der Salzzufuhr den Fallsüchtigen explosiv entladen oder durch Hervorbrechen epileptischer Aquivalente ernst bedrohen können.

Die Wechselbeziehungen zwischen Chlorid und Bromid verlaufen auch beim Epileptiker nach Maßgabe der für den tierischen Organismus festgelegten Gesetzmäßigkeiten. Die Zufuhr von Bromsalzen bedingt eine Verdrängung im Kochsalzbestand des Körpers, aber ebenso vermag Chlor Brom zu verdrängen, und die Höhe des Bromspiegels wird direkt beherrscht von der Größe der jeweiligen Chlorzufuhr.

Bei gleichbleibenden Brom- und Kochsalzgaben vollzieht sich die Speicherung von Bromid in der Weise, daß Einfuhr und Ausfuhr von Bromid nach ungefähr 16 Tagen sich in ein annäherndes Gleichgewicht setzen. Ein derart im Körper angelegter Bromspiegel wird durch Vermehrung der Chlorzufuhr prompt ins Wanken gebracht. Vgl. Figuren. Es ist deshalb bei kritischer Würdigung der Tatsachen nicht möglich, das Wesen der Bromwirkung von einem spezifischen Effekt des Bromions loszulösen und der hierdurch entstandenen Chlorverarmung gut zu schreiben.

Im Verlauf des gesamten Wasserhaushaltes traten Besonderheiten, die nicht durch die bekannten physikochemischen Gesetzmäßigkeiten erklärt werden können, nicht in Erscheinung.

Im Anschluß an die experimentellen und klinischen Ergebnisse der Bromwirkung wurden die für die Brombehandlung der Epilepsie maßgebenden Momente besprochen.

Literatur.

1. Referate: Bibergeil, Ergeb. Physiol. 12, 64; A. Heffter, Ergeb. Physiol. 21, 102; Kunkel, Lehrb. Toxikologie; Meyer-Gottlieb, Lehrb. Exp. Pharmak.; Rost, Eulenburgs Realenzykl. 4. Aufl. — 1a. Pourché Montpellier, Bull. de thér. 1888. — 2. Locok, Gaz. et hôpit. 1864, 451. — 3. Voisin, Bull. de thér. LXXI, 145; Arch. gén. de méd. 1873; Mém. cour. de l'acad. de méd. Paris 1875. — 4. Eulenburg und Guttmann, Virch. Arch. 41. — 5. F. Krosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 6, S. 1, 1877. — 6. Sander, Zentralbl. f. med. Wiss. 52. — 7. C. Binz, Deutsch. Klinik 48. — 8. H. Nothnagel, Handb. d. Arzneimittellehre. — 9. Rabuteau, Gaz. hébed. de méd. 37. — 10. Bill, Amerik. J. of med. sc. 1868. — 11. Külz, Z. f. Biol. Bd. 29. — 12. Maly, Sitz.-Ber. Wien. Akad. Wiss. II. Abt., Bd. 76, 1877. — 13. Richet, J. de l'anatom. et physiol. 1878, 3, 26. — 14. Nenki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. — 15. Fessel, Münch. med. Wochenschr. 1899, 39. — 16. Laudenheimer, Neurol. Zentralbl. 1897. — 17. Hondo, Berl. klin. Wochenschr. 1902, 10. — 18. Hoppe, Zentralbl. f. Neur. 1906. — 19. v. Wyss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 55, 1906, Bd. 59, 1908. — 20. Grünwald, Ebenda 1909, Bd. 60, S. 360. — 21. R. v. d. Velden, Deutsche Z. f. Nerv.-Heilk. 1909, Bd. 38. — 22. A. Ulrich, Neur. Zentralbl. 1910, 2. — 23. Bönniger, Z. f. exp. Path. u. Ther. 1907, 1911, 1913. — 24. Laudenheimer, Neur. Zentralbl. 1910, 9. — 25. Kaupp, Arch. f. physiol. Heilk. 14, 385, 1855. — 26. Labbé et Marchoisne, Rev. de méd. 1905, 25, 250. — 27. R. Tuteur, Z. f. Biologie 53, 361, 1910. — 28. König, Nahrungsmittelchemie. — 29. Berglund, Z. f. anal. Chem. 24, 184, 1885. — 30. Hupperts, Harnanalyse. — 31. C. Voit, Monogr. München 1860. — 32. Dubilir, Z. f. Biol. 28, 237, 1891. — 33. W. Straub, Z. f. Biol. 37, 527, 1899. — 34. Schwenkenbecher und Inagaki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 54, S. 168, 1906. — 35. v. Koranyi, Z. f. klin. Med. 33, 1, 1897. — 36. Schmidt und Straßburger, Die Fäzes des Menschen III. Aufl. — 37. Cramer, Arch. f. Hyg. 10, 231, 1890. — 38. Schwenkenbecher und Spitta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56, S. 284, 1907. — 39. Tachau, Biochem. Z. 67, 338, 1914. — 40. Jödike, Z. f. die ges. Neur. u. Psychiat. 5, 1911. — 41. J. Munk, Virch. Arch. 1893, Suppl.-Bd. 131, S. 146. — 42. Grützner, Deutsche med. Wochenschr. 1893, 52. — 43. Virchow, Virch. Arch. 1860. — 44. Ellinger und Kotake, Med. Klin. 1910; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. — 45. Richet et Toulouse, Cpt. r. sc. 1899, Bd. 129, S. 850. — 46. A. Ulrich, Münch. med. Wochenschr. 1912, 36, 37. — 47. Wahlgren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 97, 1909. — 48. Bernoulli, Ebenda Bd. 73, S. 355, 1913. — 49. Sarvonat et Crémieux, J. de physiol. XIII, 589. — 50. Gutknecht, Z. f. klin. Med. 78, 12. — 51. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44, S. 68, 1900. — 52. S. v. Bodandy, Z. f. physiol. Chemie 84, 15. — 53. Bolgar, Arch. intern. Ph. dyn. XX, 75. — 54. Tachau, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 66, S. 338, 1911. — 55. E. Frey, Z. f. exp. Path. u. Ther. 8, 1910; D. med. Wochenschr. 1910, 33. — 56. L. Tobler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 431, 1910. — 57. J. Markwalder, Deutsche Z. f. klin. Medizin 1917. — 58. Ehrlich und Hata, D. exp. Chem. Ther. d. Spirill. Berlin 1910. — 59. Ulrich und v. Wyss, Arch. f. Psychiatr. 46, 1. — 60. Schabelitz, Z. f. d. ges. Neur. u. Psychiatr. 28, 1, 1915. — 61. Januschke und Inaba, Z. f. die ges. exp. Med. I, 129. — 62. Binswanger, Epilepsie, Monogr. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie. — 63. B. Schultze, Z. f. Biol. 19, 301, 1883; Chittenden und Gilbert, Transact. Connecticut Acad. 7, 1885; M. Sgalitzer, Arch. intern. de Pharmacodyn. 18, 285, 1908.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Zur angeborenen und erworbenen Atropinresistenz des Kaninchens.

(Ein Beitrag zur Immunisierung mit abiuretischen Giften.)

Von

Hans Rudolf Schinz.

(Mit 5 Kurven.)

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß die verschiedenen Tierarten gegen ein und dasselbe Gift verschieden empfindlich sind. Das weiß schon Lucrez:

Ut quod aliis cibus est aliis fuat acre venenum.

Manche Angaben der älteren und ältesten Literatur mögen falsch sein, falsch beobachtet oder falsch gedeutet; einiges hat sich bestätigt, und neue Tatsachen wurden gefunden. So auch mit Rücksicht auf das Gift der Tollkirsche, das Atropin. Nach zahlreichen Literaturangaben verhalten sich die Kaninchen ihm gegenüber sehr indifferent. Lewin[1]), um nur ein Beispiel zu zitieren, fütterte Kaninchen wochenlang ausschließlich mit Belladonnablättern und -Früchten, ohne außer mäßiger Pupillenerweiterung sonst auffallende Veränderungen oder gar Anzeichen einer chronischen Vergiftung zu finden; zum gleichen Resultat kam Hertwig[2]). Auch Kühe, Schafe, Ziegen vertragen nach Fröhner[3]) große Mengen der Belladonnablätter.

In letzter Zeit ist eine vergleichend-toxikologische Arbeit über die angeborene natürliche Atropinresistenz einiger Tiere von Will-

1) Lewin, Deutsche med. Wochenschrift 1899, S. 37.

2) Zitiert nach Fröhner, vgl. folgende Note.

3) E. Fröhner, Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte 1911, S. 87—88

berg[1]) ausgeführt worden; ich entnehme ihr die folgende, von mir etwas gekürzte Tabelle.

Tierart	Dosis tolerata pro Kilogramm g	Resistenter als der Mensch (70 kg)
Huhn.	0,75	404 mal
Ratten (weiße) . .	0,7	377 »
Kaninchen	0,45	242 »
Meerschweinchen .	0,4	215 »
Mäuse (weiße). . .	0,3	162 »
Junge Hunde . . .	0,21	124 »
Tauben.	0,2	113 »
Enten	0,2	108 »
Erwachsene Hunde	0,175	94 »
Junge Saatkrähen .	0,161	87 »
Katzen	0,14	75 »
Dompfaffen	0,12	65 »
Mensch.	0,002 (?)	1 »

Willberg[2]) hat zur Ermittelung dieser natürlichen artspezifischen Atropinresistenz den Tieren subkutan Atropin. sulph. injiziert und damit zugleich den Einwand beseitigt, daß diese Resistenz nur auf die stomachale Applikation beschränkt sei und speziell den Herbivoren zukomme, wie Lemattre glaubte.

Eine bestimmte Ursache für diese ausgeprägten Unterschiede in der Atropinempfindlichkeit hat Willberg nicht aufzudecken vermocht; die Resistenz geht nicht parallel mit der morphologischen Verwandtschaft:

Dompfaffen sind 7 mal empfindlicher als Hühner.

Auch das Gesetz: je kleiner das Tier, je stärker der Stoffwechsel, desto widerstandsfähiger dem Gift gegenüber, stimmt für Atropin nicht — wohl aber für Arsen —, denn die Maus ist das kleinste Tier und doch nicht so resistent wie weiße Ratten und Hühner. Besonders tolerant scheinen alle Pflanzen- und Körnerfresser; das gibt auch Fröhner an (a. a. O.), der ferner darauf aufmerksam macht, daß die Atropinempfindlichkeit bei jungen Tieren wegen ihres noch mehr oder weniger unentwickelten Nervensystems eine geringere sei.

---

1) M. A. Willberg, Die natürliche Resistenz einiger Tiere dem Atropin gegenüber. Zeitschr. f. Bioch. 1914, Bd. 66, S. 389.

2) Ebenda Bd. 51, S. 251.

Wie und wann — phylogenetisch gedacht — diese wechselnde Giftimmunität entstanden ist, darüber wissen wir noch nichts. Wir müssen, wie Behring[1]) hervorgehoben hat, »wenn wir versuchen den Ursachen dieser histogenen Immunität näher nachzugehen, uns in das Gebiet der von Darwin entwickelten Hypothesen über Varietät, Selektion, Akkommodation und Vererbungsgesetze begeben«.

In der Tat hat meines Wissens zuerst Lewin (a. a. O.), und unabhängig davon Cloetta[2]), die Idee geäußert, daß das Kaninchen, als der Typus einer atropintoleranten Art, in der Wildheit öfters Gelegenheit gehabt haben mag, Belladonnablätter zu fressen, und daß somit diese Giftfestigkeit auf erblich fixierte Anpassungsvorrichtungen zurückgeführt werden könnte. Also beim zahmen Kaninchen ein physiologischer Atavismus, eine Reminiszenz an die Wildheit.

Unbekümmert um diese mehr theoretischen, an sich gewiß bemerkenswerten Vorstellungen über die Genese, die Phylogenie dieser Resistenz, müssen wir bei jedem einzelnen Tier untersuchen, worauf denn diese Unempfindlichkeit beruht, was bei demselben mit dem »Gift« geschieht, und zwar nicht um das Warum und Wann, sondern um das Wie dieser Giftfestigkeiten aufzudecken.

Darüber sind nun ganz besonders beim Kaninchen schon sehr viele Versuche angestellt und auch sehr verschieden interpretiert worden; ich resümiere:

Hermann[3]) zeigte, daß eine Unterbindung der Kaninchennierengefäße die Atropinwirkung nicht verstärkt, und folgerte hieraus, daß die ihm wohlbekannte große Atropinresistenz des Kaninchens nicht auf besonders schneller Elimination des Giftes beruhen könne.

Albertoni[4]) nahm eine erhöhte zelluläre Resistenz an.

Calmette[5]) hat die Methode der intrazerebralen Injektion zur Lösung des Problems angewandt. In ihrer Arbeit über den Tétanos cérébral hatten Roux und Borrel 1898 gezeigt, daß die Empfindlichkeit ihrer Versuchstiere gegen Tetanusgift, das direkt an die Gehirnsubstanz gebracht wurde, etwa 20mal so groß war, wie diejenige gegen subkutan einverleibtes Gift; das gegen subkutane Mor-

1) Behring, Allg. Therapie der Infektionskrankheiten S. 999. In Eulenburg und Samuels Allg. Therapie.

2) Max Cloetta, Über Angewöhnung an Medikamente und Gifte. Festschrift Univ. Zürich 1914.

3) L. Hermann, Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1894, S. 336.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. 15, S. 263.

5) Jubiläumsband zur Feier des 50jährigen Bestehens der Soc. de Biol. 1899: Calmette, Sur le mécanisme de l'immunité contre les alcaloides.

phiumdosen refraktäre Kaninchen konnte ebenso durch intrazerebrale Injektion sehr kleiner Mengen getötet werden. Calmette hat dasselbe bei Atropin nachgewiesen:

2 mg Atropinsulfat intrazerebral: Krämpfe, Lähmung, Exitus.
200 mg Atropinsulfat subkutan: ohne toxische Erscheinungen.

Damit war bewiesen, daß für die Wirkung der Faktor der Verteilung des Atropins auf die verschiedenen Organe und die lokale Konzentration, wie sie vom Blut aus an dieser Stelle im Gehirn vielleicht nie zustande kam, eine ausschlaggebende Rolle spielt. Calmette ging noch einen Schritt weiter und glaubte durch getrennte Injektion von Blutserum und Leukocytenaufschwemmungen beweisen zu können, daß die Leukocyten des Kaninchenblutes das Atropin fixieren können, das Alkaloid gleichsam auffressen, und daß dadurch die Unempfindlichkeit zustande komme. Damit wäre also Metschnikoffs Lehre von der Phagocytose gegen Bakterien auch auf das Gebiet der natürlichen Resistenz gegen Alkaloide ausgedehnt worden.

Ellinger[1]) hat diese Versuche nachgeprüft und zeigen können, daß intrazerebrale Leukocyteninjektionen nicht vergifteter Tiere genau das gleiche Vergiftungsbild hervorrufen, und daß dasselbe an die verheerende Wirkung intravenöser Injektionen von Leukocytenaufschwemmungen erinnerte, welche Alexander Schmidt und seine Schüler kennen gelernt haben. Auch chemisch gelang der Atropinnachweis in den Leukocyten nicht. Von der Behringschen Antitoxinlehre beeinflußt, hat Lewin[2]) im Kaninchenblut nach Atropinantikörpern gesucht, indem er Kaninchenblut zu kurativen und prophylaktischen Zwecken Meerschweinchen injizierte, die mit einer tödlichen Atropindosis vergiftet waren oder nachträglich vergiftet wurden. Ohne Erfolg! Auch der Gehirnbrei von Kaninchen enthielt keine Schutzkörper oder übertragbare giftbindende Substanzen. Lewin schließt seine Arbeit mit den Worten: »Das Rätsel der natür-

---

1) A. Ellinger, Zur Lehre der nat. Immunität gegen Alkaloide. Zeitschr. f. Biolog. 1901, Bd. 24, S. 228.

2) L. Lewin, 1899 a. a. O. — Auch zur Erklärung der Angewöhnung an Alkaloide wurde später die Antitoxinlehre herangezogen. Hirschlaffs Antimorphinserum und Pohls Antisolaninserum sind aber beide in Ehrlichs Institut widerlegt worden. Ich erinnere daran, daß Paul Ehrlich selber ein Jahr vor seinen bekannten Abrin- und Rizinversuchen Mäuse längere Zeit mit Kokain gefüttert hat, um Antikörper zu erzeugen. »Die Arbeit scheiterte daran, daß die Mäuse sich nicht an Kokain gewöhnen wollten; mit Ausnahme eines einziges Tieres starben alle.« P. Ehrlich, Studien in der Kokainreihe. Deutsche Med. Wochenschrift 32, 106.

lichen Immunität bleibt demnach ein Rätsel. Über die Vorstellung des größeren Widerstandskoeffizienten kommen wir nicht hinaus.«

1900 erschien die Arbeit von Faust[1]) über die Angewöhnung an Morphin, die das Problem der erworbenen Immunität auf einen ganz neuen Boden stellte: »Aus diesen Tatsachen schließe ich, daß es sich bei der sogenannten Gewöhnung an das Morphin nicht um eine Gewöhnung an dasselbe, nicht um eine Abstumpfung der Gewebe gegenüber den Wirkungen desselben handelt, sondern daß das Ausbleiben der Wirkung auf die sich immer mehr steigernde Fähigkeit der Organismen, das Morphin zu zerstören, zurückzuführen ist und darauf beruht.« Nach Cloetta ist in dieser Zerstörung aber nicht das eigentliche Wesen der Morphingewöhnung zu suchen.

Kann die natürliche angeborene, mehr oder weniger große Giftfestigkeit mancher Tiere gegenüber Atropin nicht auch auf der mehr oder weniger guten Zerstörungsfähigkeit einzelner Organe beruhen?

Cloetta[2]) hat nun unter diesem Gesichtspunkte 1908 verschieden empfindliche Tierarten untersucht. Es geht aus seinen Experimenten hervor, daß Gehirn und Leber von Kaninchen, Hund und Katze in vitro Atropin zu zerstören vermögen, wobei diese Zerstörungsfähigkeit am ausgeprägtesten beim Kaninchenhirn, am geringsten bei der Katze schien. Eine befriedigende Erklärung für die verschiedene angeborene Empfindlichkeit ergab sich aber doch nicht.

Cloetta hoffte nun, daß durch die chronische Vergiftung der Tiere die maßgebenden Faktoren mehr hervortreten könnten und widmete dieser Aufgabe 1911 eine größere Studie. Er untersuchte »Das Verhältnis der Toleranz zu den Ausscheidungen, bzw. zu der Fähigkeit das Gift eventuell zu zerstören und fand, daß das normale Kaninchen 15—20% des eingespritzten Atropins durch den Urin wieder ausscheidet; die Ausscheidung kann sich 2—3 Tage hinziehen. Bei immunisierten Tieren findet man trotz sehr hoher Dosen 24 Stunden nach der letzten Injektion kein Atropin mehr in den Organen; ebenso ist der Harn nach 24 Stunden atropinfrei.

1) Edwin S. Faust, Über die Ursachen der Angewöhnung an Morphin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44.

2) M. Cloetta, Über das Verhalten des Atropins bei verschieden empfindlichen Tierarten. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Supplementband Schmiedeberg 1908. — Derselbe, Über Angewöhnung an Atropin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 427. — Schon 1880 hatte B. v. Anrep (Pflügers Arch. Bd. 21, S. 185) Atropinangewöhnungsversuche mit Hunden beschrieben, wobei die zuerst heftig auftretenden Vergiftungserscheinungen allmählich nachließen. Die Ausscheidungen wurden nicht untersucht.

Dieser Befund ist bedingt einerseits durch eine erhöhte Zerstörungsfähigkeit der Leber und des Blutes für Atropin bei den Immunisierten, andererseits durch die schnellere Ausscheidung des nicht zerstörten Anteils durch die Nieren; eine direkte Abstumpfung der Empfindlichkeit von Vagus und Oculomotorius findet nicht statt. Bei der Katze steigt nur die Ausscheidung stark an bei erfolgreicher Angewöhnung.«

Fast zu gleicher Zeit konstatierte Fleischmann[1]), daß dem Kaninchenblut und -serum eine ziemlich bedeutende entgiftende Wirkung für Atropin zukommt, die sich auch in vitro nachweisen ließ durch den Muskarin-Froschherzversuch, und daß wohl dadurch die erhebliche natürliche Atropinresistenz der Kaninchen zu erklären sei.

Metzner[2]) hat in langen Versuchsreihen Fleischmanns Angaben bestätigen können und dahin ergänzt, daß die einzelnen Tiere kolossal verschieden empfindlich und verschieden »begabt« zur Zerstörung sind, wenn ich mich so ausdrücken darf. Nicht bestätigen konnte er einen von Fleischmann behaupteten Zusammenhang zwischen Schilddrüse und atropinentgiftender Fähigkeit des Blutes.

In mehr indirekter Weise haben Heffter und Fickewirth[3]) diese Angaben über humorale Entgiftung bestätigen können: Von dem per os eingeführten Atropin wird ein Teil unverändert ausgeschieden, daneben findet sich im Harn eine nicht bestimmbare Menge Tropin vor, sowie sehr kleine Mengen einer unbekannten Base. Die Gesamtmenge aller Basen beträgt etwa die Hälfte des eingeführten Atropins. Eine größere Resistenz des Kaninchens gegenüber dem Hunde besteht nur für die subkutane, nicht für die intravenöse Darreichung. Bei jener ist fast die doppelte Dosis erforderlich, die den Hund tötet. Dieser Unterschied wird zurückgeführt

---

1) P. Fleischmann, Atropinentgiftung durch Blut. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 62, S. 518. — Derselbe, Über die Resistenz gegenüber Giften bekannter chem. Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73, S. 175. — A. Döblin und P. Fleischmann, Zum Mechanismus der Atropinentgiftung durch Blut. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 145.

2) Metzner, Mitteilungen über Wirken und Verhalten des Atropins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68. — Metzner und Hedinger, Über die Beziehungen der Schilddrüse zur atropinzerstörenden Kraft des Blutes. Ebenda Bd. 69.

3) A. Heffter und G. Fickewirth, I. Über das Verhalten des Atropins im Organismus des Kaninchens. II. Beiträge zur Atropinresistenz des Kaninchens. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 36—55.

auf die von Fleischmann nachgewiesene Eigenschaft des Kaninchenblutes, Atropin zu entgiften.

Was das für eine Eigenschaft ist, darüber können wir nur Vermutungen äußern. Metzner fand diesen »Stoff« hitzeunbeständig, Fleischmann nicht dialysabel und für die Chamberlandkerze undurchgängig, weder alkohol- noch ätherlöslich, bei Aussalzung in der Albuminfraktion. Metzner denkt an einen fermentartigen Körper, womit freilich nicht viel gewonnen ist. Immerhin rückt er damit in die Nähe der Abderhaldenschen Abwehrfermente.

Um weiter zu kommen, müssen wir zwei Fragen zu beantworten suchen:

1. Kann der Vorgang der Zerstörung im Kaninchenblut durch chronisch sich langsam steigernde Giftzufuhr merklich verstärkt werden?

2. Ist diese humorale Atropinresistenz passiv übertragbar auf andere Tiere?

In Anbetracht der schon längst bekannten, sehr verschiedenen Resistenz der einzelnen Tiere derselben Tierart gegenüber dem Atropin, mußte zuerst für jedes Tier seine mehr oder minder große angeborene Toleranz ermittelt werden. Zur Erreichung dieses Zweckes wurde in folgender Weise vorgegangen:

Dem zu »eichenden« noch unbekannten Kaninchen X wird aus einem Ohr etwa 8 ccm Blut entnommen. Das gewonnene Blut wird durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert, durch Glaswolle filtriert und nun zum Atropinversuch angesetzt, z. B.:

1 ccm defibr. Blut + 0,001 g Atropin sulph. in physiol. NaCl
1 » » » + 0,002 » » » » » »
und so weiter in steigender Dosierung.

Wie wir noch sehen werden, besteht gerade darin die Schwierigkeit, bei der doch beschränkten Blutmenge die richtige Atropinmenge für die ja noch ganz unbekannte Zerstörungsfähigkeit des Tieres zu treffen.

Dieses Blut-Atropingemisch — in Parallelversuchen wurde auch Blutplasma oder Blutserum mit gleichem Erfolg verwendet — wird den Angaben Fleischmanns entsprechend eine, in anderen Versuchen auch 2 Stunden und länger, in den Thermostat bei 39° C gestellt und kommt dann in den Eisschrank bis zur experimentellen Benutzung.

Eine zweite Versuchsanordnung bestand darin, daß einige Zentimenter defibrinierten Blutes ebenfalls mit verschiedenen Atropindosen versetzt und dann eine Stunde im Warmbad geschüttelt wur-

den, um die Bedingungen im strömenden Blut nachzuahmen. Die so behandelten Blut-Atropinmischungen wurden dann teils intravenös eingespritzt, teils chemisch analysiert, um die allfällig zerstörte Atropinmenge quantitativ zu bestimmen. Cloetta (a. a. O. 1908) hatte schon als quantitative Basis die Vitali-Reaktion benutzt; in Übereinstimmung mit Vitali und Cloetta konnte ich feststellen, daß die Grenze der Reaktion bei 0,01 mg Atropinsulfat liegt, bei 0,005 mg ist sie nicht mehr zu erkennen, bei 0,02 mg ist sie sehr deutlich; Spuren von Verunreinigungen stören sie nicht.

Das auf Atropingehalt chemisch zu untersuchende Blut, Serum usw. wird mit Wasser verdünnt, mit etwas Essigsäure angesäuert, mit Ammonsulfat versetzt und unter Umrühren gekocht. Der schokoladebraune, flockige Niederschlag wird filtriert, Rückstand und Filter mit warmem destillierten Wasser mehrmals ausgewaschen, Waschwasser plus Filtrat auf dem Wasserbad zu Sirup eingedampft, zur Fällung der überschüssigen Salze mit Alkohol versetzt, filtriert, mit Alkohol gewaschen und der Alkohol dann langsam verjagt; der saure Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Petroläther ausgeschüttelt, das »entfettete« Wasser mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt, wobei die freie Atropinbase in Chloroform übergeht. Die Chloroformlösung wird auf ein bestimmtes Volumen gebracht und in derselben durch Verwendung verschiedener Mengen die Grenzreaktion nach Vitali bestimmt und damit die Atropinmenge berechnet.

Die Methode ist natürlich keine absolut genaue; abgesehen von der Subjektivität, wie sie allen kolorimetrischen Methoden anhaftet, kommt dazu, daß die lokale Konzentration in der Porzellanschale eine Rolle spielt — 0,02 mg Atropin aus 10 ccm Chloroform verdampft, gibt nicht eine so schöne Reaktion wie dieselbe Dosis in 0,5 ccm Chloroform gelöst. Aber durch immer gleiches Vorgehen, hauptsächlich langsames Verjagen des Chloroforms unter fortwährendem Zusetzen ganz geringer Mengen und große Übung kommt man trotzdem zu guten Vergleichswerten, wie viele Kontrollversuche mit reinem Atropin gezeigt haben. Hie und da wurde auch ein Teil des Chloroformrückstandes wieder in Wasser gelöst und im Tierversuch seine biologische Wertigkeit geprüft; sie ging parallel mit der chemisch gefundenen Menge. Jede andere Methode wäre unsicher, da es sich ja stets um Mengen unter einem Milligramm handelte.

Das gleiche Tier, dessen Blut man so auf seine atropinzerstörende Kraft in vitro geprüft hatte, wurde dann 2—3 Tage nach der Blut-

entnahme experimentell auf seine Fähigkeit, Atropin zu zerstören, in vivo geprüft. Zu diesem Zweck wurde das mit Chloralhydrat leicht narkotisierte Tier aufgebunden, die linke Carotis mit Hg-Manometer verbunden und für beide Vagi der minimale faradische Reiz festgestellt. Dann erhielt das Tier eine kleine Atropindosis, deren Höhe nach dem Resultat der chemischen Blutanalyse ungefähr bemessen wurde, intravenös. Es wurde dann geprüft, wieviel Zeit das Tier brauchte, um $^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^1/_2$ mg usw. Atropin zu zerstören, bzw. bis wann bei gleicher Stromstärke der volle Vagusausschlag wieder auftrat. Nachdem dies festgestellt, wurde das Blut-Atropingemisch desselben Tieres, welches 3 Tage vorher bereitet worden war, eingespritzt und in gleicher Weise der Vagus geprüft. Auf diese Art wurde eine biologische Kontrolle für die bereits erwähnte chemische Prüfung der Atropinzerstörung in vitro beigefügt. Nach dieser ersten pharmakologischen Eichung wurde das Tier nach sorgfältiger Wundbehandlung in den Stall gebracht. 2—3 Tage post operationem wurde dann mit den subkutanen Atropininjektionen begonnen. Nach verschieden langer Dauer der Immunisierung — immer mehrere Monate — wurde das Tier wieder aufgebunden, die rechte Carotis mit dem Hg-Manometer verbunden und genau wieder wie oben die Zeitdauer der Unerregbarkeit des Vagus nach einer bestimmten Atropindosis festgestellt. Vor dieser experimentellen Prüfung war natürlich dem Tier wieder etwas Blut entzogen worden, genau wie das erstemal, um die Zerstörungsfähigkeit desselben erst chemisch und dann im Experiment zu prüfen.

Auf diese Weise erhielt ich von jedem Tier genaue Angaben:

1. über die Zerstörungsfähigkeit seines Blutes in vitro, sowohl mit chemischer Analyse als mit biologischer Kontrolle,

2. über die Zerstörungsfähigkeit des betreffenden Tieres für eine bestimmte intravenös eingespritzte Atropindosis,

3. über die Änderungen der sub 1. und 2. genannten Fähigkeiten durch eine länger dauernde Immunisierung mit Atropin.

Als Indikator für die Atropinzerstörung diente also bei meinen Versuchen am lebenden Tiere die Vagusreizung; ich muß deshalb über diesen Begriff noch einiges bemerken. Als Vagusreizung habe ich nur eine rasch einsetzende Depression anerkannt, die etwa 30 mm Hg betrug. Gereizt wurde stets 5 Sekunden lang.

Bei der Präparation des Vagus wurde so schonend wie möglich vorgegangen, der Nerv nie mit der Pinzette angefaßt. Nach Beendigung des Versuches wurde die Wunde nicht mit Phenol oder einem anderen Protoplasmagift desinfiziert, um die Erregbarkeit für

später nicht zu schädigen. Trotz aller dieser Vorsicht machte ich doch die Erfahrung, daß bei demselben Tier an verschiedenen Operationstagen die Vaguserregbarkeit rechts und links erhebliche Änderungen zeigte. Als Ursache für dieses Verhalten glaube ich die jeweilige Carotisunterbindung verantwortlich machen zu müssen.

Die Möglichkeit, eine bestimmte Atropindosis durch den Vagusversuch zu ermitteln, hat die Voraussetzung, daß dieselbe Atropindosis bei dem gleichen Tier bei wiederholter Injektion stets für ungefähr gleichlange Zeit die Vaguserregbarkeit ausschaltet. Daß diese Voraussetzung in der Regel zutrifft, haben Metzner und Fleischmann festgestellt und in Tabellen niedergelegt. Bei meinen Versuchen konnte ich dies ebenfalls bestätigen. Dagegen zeigten die einzelnen Tiere ein durchaus verschiedenes Verhalten, während z. B. eine Dosis von 0,5 mg bei Tier IV 5 Minuten lang wirkt, ist sie bei Tier XIII stundenlang wirksam; eine Dosis von 0,05 mg — also ein Zehntel der obigen — lähmt das eine Tier 2 Minuten, ein anderes stundenlang.

Auch für Skopolamin gilt diese starke Differenz in der Wirkungsdauer. Dosen von $^1/_{10}$ mg l-Skopolamin und $^1/_{100}$ mg desselben Präparates hatten bei zwei Tieren von gleichem Gewicht nahezu denselben Effekt, berichtet uns E. Hug[1]).

Daß Multipla der Anfangsdosis, deren Wirkungsdauer bei dem betreffenden Tier man kennt, auch länger wirken, hat sich bestätigt; nur darf man nicht glauben, daß Steigerung der Atropindosis von einer gleich großen Steigerung der Wirkungsdauer gefolgt ist, so einfach ist die Beziehung Dosis zu Wirkung nicht; z. B. dauerte bei Tier IV die Dosis 1 mg zweimal länger als die Dosis 0,5 mg; bei Tier XII wirken aber 1 und 2 mg gleich lang; bei Tier XX endlich wirken 0,01 mg 1 Minute lang, das Quantum 0,1 mg aber über 20 Minuten lang. Das heißt in diesem Fall wirkt eine zehnfache Dosis etwa 25mal so lang wie die einfache Dosis. In Form einer Tabelle habe ich diese Resultate zusammengestellt.

Bis jetzt haben wir immer von der Injektion durch eine Ohrvene gesprochen, also direkt in den großen Kreislauf und ins Herz mit Umgehung des Pfortaderkreislaufes und damit des wichtigsten Siebes für Gifte: die Leber.

Wie verhält sich die Wirkungsdauer von Atropindosen, welche vorerst die Leber passieren müssen? Bei Fütterungsversuchen ist das

1) E. Hug, Über die Wirkung des Skopolamins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69.

Tier Nr.	Gewicht in g und Geschlecht	Atrop. sulph. intravenös in mg	Dauer der Vaguslähmung	Rollenabstand in mm
IV	2300 ♀	0,5 1,0	5 Minuten 10 Minuten	220
V	2400 ♂	0,1 0,2 0,5 1,0	3 Minuten 5 Minuten 9—10 Minuten 7—8 Minuten	185
IX	2300 ♂	0,1	nach 50 Minuten noch beide Vagi unerregbar	200
X	2350 ♂	0,1	nach 60 Minuten trotz Vagotomie Vagi unerregbar	190
XII	1800 ♂	0,01—0,5 1,0 2,0	unter 1 Minute nach 1 Minute Depression, nach 5 Minuten normale Vaguspulse	155
XIV	1900 ♂	0,1 0,5 2	3 Minuten 8 Minuten	150
XVI	2300 ♀	0,01 0,05	unter 1 Minute 47 Minuten	180
XIX	2100 ♂	0,1	während des ganzen Versuches keine Depression mehr	190
XX	2225 ♀	0,01 0,05 0,1	unter 1 Minute 20 Minuten länger als 20 Minuten	195
XXI	2200 ♂	0,01 0,05	8 Minuten mehr als 25 Minuten	180
XXII	2350 ♀	0,05	mehr als 2 Stunden	185
XXIII	2450 ♂	0,05	14 Minuten	190
XIII	1950 ♂	0.5	nach $1^3/_4$ Stunden noch unerregbar	200

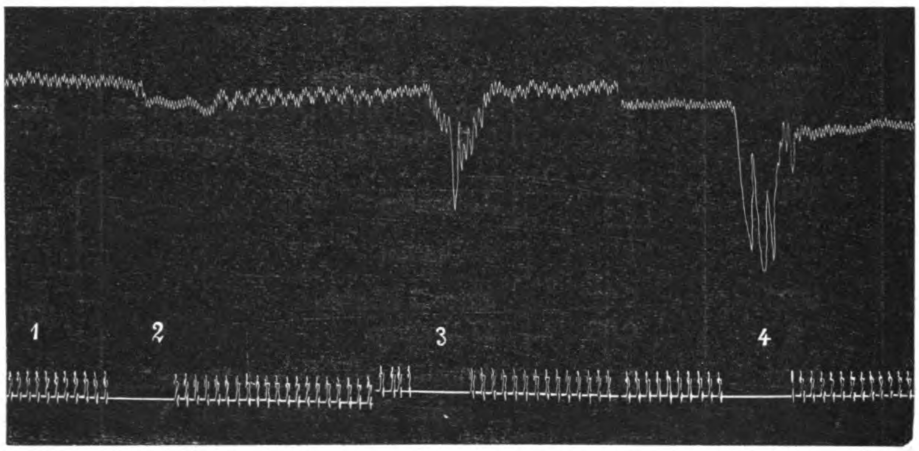
ja auch der ausschließliche Eintrittsort des Atropins. Auf diese Frage gibt das nachfolgende Experiment Auskunft.

Versuchstier XXVIII.

1. In Ohrvene 0,05 mg Atrop. sulph.: Vagi 10 Minuten unerregbar,
2. » Mesenterialvene 0,05 mg Atrop. sulph.: Vagi bleiben erregbar,
3. » » 0,1 » » » » » »
4. » » 1,0 » » » » 10 Minuten unerregbar.

Hier braucht es also eine 20fache Dosis, um vom »Darm« aus dieselbe Wirkung hervorzubringen, wie von der Ohrvene aus. Damit ist zugleich der biologische Beweis der Atropinentgiftung durch die Leber geliefert.

Welches sind nun die minimalen vaguslähmenden Atropindosen? Sie sind natürlich bei jedem Tier individuell verschieden, und die Frage hat nur deshalb ihre Berechtigung, weil noch kleinere Dosen eine Vagusreizung verursachen sollen. Simon[1]) hat in einer Arbeit feststellen wollen, daß bei Kaninchen eine Dosis von 0,2 mg als minimal zu bezeichnen sei, da 0,06—0,019 mg pro Kilogramm Körpergewicht den Vagus reizen sollen. Nach meinen Untersuchungen gibt



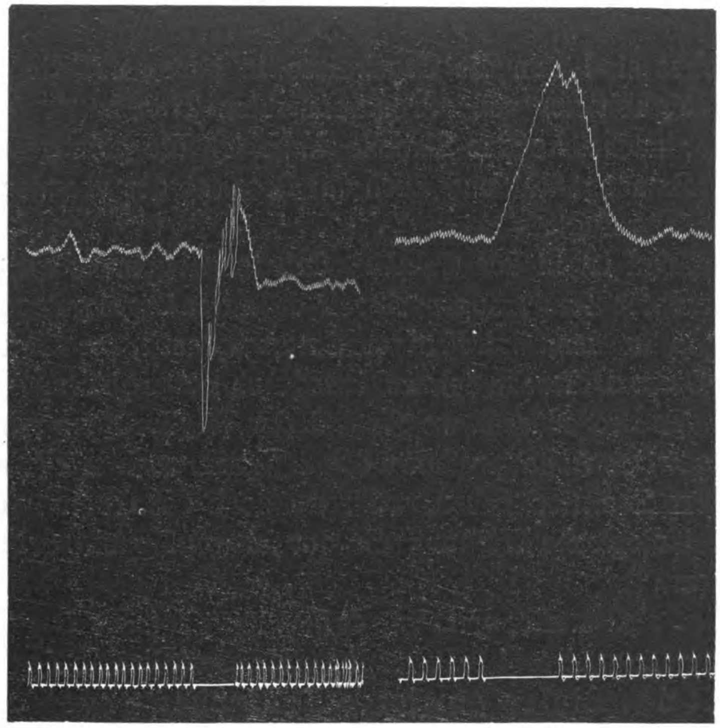
Kurve 1. Vor 1 = Injektion von 0,5 mg Atropin. sulph. in linke Ohrvene.
» 2 = 1. Reizung; 2 Minuten post injectionem
» 2 = 2. » 2 » später als 1. Reizung
» 3 = 3. » 2 » » » 2. »
Rollenabstand 185 mm, Reizungsdauer 5 Sekunden.

es aber Tiere, bei denen diese »vagusreizenden« Dosen sogar 25 Minuten lang lähmend wirken; bei anderen Tieren bleiben freilich diese Dosen unwirksam, aber eine Vagusreizung war nicht festzustellen.

Wenn man nämlich in den Blutdruckkurven die Pulszacken vor und nach Injektion von 0,01 mg auszählt, findet man keinen Unterschied, was doch der Fall sein müßte, wenn bei so kleinen, nicht mehr lähmenden Dosen eine Vagusreizung stattfinden würde. Pro 10 Sekunden findet man vor Injektion dieser minimalen Dosis 42 Zacken, nach der Injektion 44, also pro Minute vor und nach 0,01 mg Atrop. sulph. intravenös 252—264 Pulse.

1) Italo Simon, Über minimale vaguslähmende Atropindosen, zitiert nach Chem. Zentralblatt 1913, II, S. 525.

Nicht nur die Lähmungsdauer einer bestimmten Atropindosis ist individuell verschieden, sondern auch die Reaktion auf den elektrischen Strom bei gelähmtem Vagus und die Rückkehr zur mehr oder weniger normalen Erregbarkeit des Vagus ist für das einzelne Tier typisch. Aus der Kurve kann man ein Tier wieder erkennen, und die einzelnen Tiere unterscheiden sich in ihrer Vagusreaktionsweise so auffällig und stark voneinander, wie in irgendeinem morphologischen Merkmal, sagen wir in der Haarfarbe; nur sieht man ihnen das leider von außen nicht an.



a *b*

Kurve 2. *a* = Vagusreizung, 200 mm Rollenabstand, 5 Sekunden lang, vor Injektion; *b* = Vagusreizung, 200 mm Rollenabstand, 10 Minuten nach Injektion von 0,1 mg Atrop. sulph. intravenös, 5 Sekunden lang.

Bei einem Typus z. B., der am schematischsten verläuft und deshalb fälschlicherweise als »normal« aufgefaßt werden könnte, bleibt nach einer gewissen Atropindosis die Blutdruckkurve bei der Reizung zunächst horizontal, dann beginnt eine leichte Depression, die bei der nächsten Reizung schon tiefer ist usw. Dies illustriert Kurve 1.

Bei manchen Tieren ergibt sich im Stadium der Vaguslähmung während der elektrischen Reizung eine Steigerung des Blutdruckes, wie dies ja schon längst bekannt ist. Diese Eigentümlichkeit kehrt in jedem Versuch bei dem betreffenden Tier wieder. S. Kurve 2.

Damit ist natürlich die individuelle Reaktionsweise auf Vagusreizung- und -lähmung nicht erschöpft, aber doch in den beiden hauptsächlichsten Formen geschildert. Ich bin auf diese Verhältnisse etwas ausführlicher eingegangen, weil sie doch die Basis der experimentellen Methodik meiner Versuche berühren.

Für die schon oft gefundene Atropindifferenz der Kaninchen fehlte uns jegliches Verständnis, bis Fleischmann den von Metzner bestätigten Satz aufstellte: das atropinentgiftende Vermögen eines Blutes oder auch Blutserums in vitro geht völlig parallel mit der Atropinempfindlichkeit des betreffenden Kaninchens in vivo.

Welches sind nun die Ergebnisse in bezug auf die Atropinzerstörungsfähigkeit der von mir untersuchten Tiere?

In der nachstehenden Tabelle habe ich die gelungenen Experimente zusammengefaßt und auch das Resultat der chemischen Untersuchungen angefügt.

Auffallend ist in der Tabelle, daß im Gegensatz zu dem biologisch erbrachten Zerstörungsnachweis es in der Regel gelang, chemisch das Atropin in dem betreffenden Serum quantitativ wieder nachzuweisen. Diese Differenz ist wohl dadurch zu erklären, daß bei den eingreifenden Prozeduren, welche bei der Vitaliprüfung vorgenommen wurden, gewisse Abbauprodukte des Atropins noch erfaßt werden und eine positive Reaktion geben, während doch das Gesamtmolekül, wie es für die biologische Wirkung absolut notwendig ist, nicht mehr vorhanden war.

Es hat sich weiter gezeigt, daß:

1. es gelingt, den biologischen Nachweis der Zerstörungsfähigkeit des Blutes gewisser Kaninchen gegen Atropin in vitro zu erbringen,

2. ein ausgeprägter Parallelismus zwischen Atropinwirkungsdauer und Entgiftungsfähigkeit des Blutes besteht. Tiere mit sehr langdauernder Vaguslähmung lassen auch biologisch keine Entgiftung konstatieren, Wirkungsdauer und Entgiftungsvermögen sind reziprok, konform den Befunden Fleischmanns.

Es fragte sich nun: Wie verhalten sich diese angeborenen Unterschiede bei chronischer Atropinzufuhr? Werden sie noch größer oder verwischen sie sich? Fünf Tiere, nämlich Nr. IV, V, XII, XIII und XX wurden dazu bestimmt; also drei, die schnell mit der Wirkung des Giftes fertig wurden (Nr. IV, V und XII), und zwei, die stundenlang unter der minimalen intravenösen Atropinwirkung standen (Nr. XIII und XX) und im Blut in vitro auch biologisch keine Entgiftung gezeigt hatten.

Tier Nr.	Dosis von Atropin. sulph. in mg	Wirkungs-dauer	Blut-Atropin-gemisch 1 ccm Blut + Atropin in mg	Wirkungs-dauer	Vitali	Bemerkungen
IV	0,5	4 Minuten	0,5	3 Minuten	+	biologisch eine Entgiftung nachgewiesen.
V	0,5	10 Minuten	0,5	5 Minuten	+	biologische Zerstörung vorhanden in vitro.
XII	1	etwa 5 Minuten	1	1–2 Minuten	+	wie IV und V.
XX	0,1	20 Minuten	0,1	20 Minuten	+	biologisch keine Entgiftung nachweisbar.
XIX	0,01	8–10 Minuten	0,01	1 Minute	+	biologisch intensive Entgiftung nachweisbar.
XXI	0,01	8 Minuten	0,01	1 Minute	+	biologisch starke Entgiftung feststellbar.
	0,05	25 Minuten	0,05	13 Minuten	+	
XIV	0,01	1 Minute	0,01	0 Minuten	+	die Reinjektion wurde an Tier XV vorgenommen und dann umgerechnet.
	0,1	12 Minuten	0,1	8 Minuten	+	
XIII	0,05	3 Minuten	0,05	3 Minuten	+	geprüft an Tier XIV, es ließ sich [1]) also keine Entgiftung in vitro konstatieren.
	0,1	3 Minuten	0,1	3 Minuten	+	
	0,5	3 Minuten	0,5	3 Minuten	+	
	1,0	5 Minuten	1,0	5 Minuten	+	
	2,0	7 Minuten	2,0	6–7 Minuten	+	
	3,0	10 Minuten	3,0	10 Minuten	+	
	0,5	1¾ Stunden	0,5	1¾ Stunden	+	am Tier selber geprüft keine Entgiftung.

v. Anrep (a. a. O.) hatte eine Erhöhung der Toleranz festgestellt, die sich in einer Verkürzung und Abschwächung der durch Atropin hervorgerufenen Erscheinung kund gibt, eine von Ärzten oft konstatierte Umstimmung nach den ersten, vielleicht schlecht vertragenen »Pillen«, eine Art Allergie gegen Alkaloide.

Heckel[2]), der ähnlich wie schon vor ihm Schroff sen.[3]) Kaninchen wochenlang mit Belladonnablättern fütterte, ja sogar junge Generationen von Meerschweinchen und Kaninchen ausschließlich mit fri-

1) Bei Tier XIII konnte der Reinjektionsversuch nicht am selben Tier gemacht werden, da dessen Vagus auf eine Dosis von 0,5 mg stundenlang nicht mehr reagierte, so daß im Interesse des Lebenbleibens des Tieres der Versuch abgebrochen werden mußte und seine Blut-Atropingemische an einem anderen Tier geprüft wurden.

2) Heckel, De l'Influence des Solanées vireuses en général et de la Belladonne en particulier. Compt. rendu Acad. de Paris 80, 2, 1875, S. 1608, 1611.

3) Schroff, Über Belladonna, Atropin und Daturin. Zeitschr. der Gesellschaft der Ärzte in Wien 1852, Hft. 3, S. 211.

schen Solanaceenblättern aufzog, konstatierte eine erheblich gesteigerte Resistenz, denn als tödliche Dosis mußten subkutan 0,6 g Atrop. sulph. gegeben werden, indes die Normalkaninchen bei 0,45—0,5 g erlagen, und während an letzteren eine Atropinlösung von 0,3 ‰ auf Instillation Mydriasis hervorrief, bedurfte es bei den Belladonnatieren einer solchen von 1,5 ‰.

Cloetta (a. a. O. 1911) fand, daß bei Kaninchen, die durch langdauernde subkutane Behandlung mit Atropin immunisiert waren, schon innerhalb 1—3 Stunden nach Injektion respektabler Mengen — es handelte sich um 65 bzw. 60 mg subkutan — der Vagustonus zurückgekehrt ist, während bei den nicht angewöhnten das länger dauert, etwa 10 Stunden. »Da die eigentliche Empfindlichkeit des Vagus bei der Immunisierung durchaus nicht wesentlich verändert erscheint, so muß der Grund für die schnellere Erholung in der rascheren Zerstörung und Ausscheidung des Giftes durch das immunisierte Tier zu suchen sein.« Allerdings hat Cloetta vorher nicht festgestellt, ob die immunisierten Tiere von Haus aus Atropin zerstörten oder nicht.

Fleischmann endlich (a. a. O. 1913) findet, daß seine Immunisierungsversuche keinen Anhaltspunkt dafür ergeben haben, daß durch längere Vorbehandlung mit Atropinlösungen sich ein vorhandenes Atropinentgiftungsvermögen steigern oder das nicht vorhandene sich hervorrufen ließ.

Wie verhalten sich da meine Tiere?

a) Tiere, welche normalerweise schon in vitro mit ihrem Blut Atropin zerstören und ebenso in vivo nach intravenöser Injektion.

Tier IV wog am 1. Dezember, da mit 5 mg Atrop. sulph. subkutan begonnen wurde, 2400 g. Die Atropindosis betrug am Ende des Monats 20 mg, im April 40 mg und im Mai 60 mg bei einem Körpergewicht von 2200 g. Während einer Immunisierungsdauer von 5 Monaten waren nie Vergiftungserscheinungen aufgetreten.

Tier V wog bei Beginn der Injektionen (5 mg subkutan) 2700 g. Am 18. Februar, also nach $2^1/_2$ Monaten Atropinzufuhr, trat bei einer Dosis von 25 mg pro die sofort nach der Injektion eine 5—10 Minuten lang dauernde motorische Unruhe auf, das Tier klopfte mit den Vorderbeinen auf den Tisch und sprang im Stall aufgeregt herum. Trotzdem wurden die Injektionen fortgesetzt, die Aufregungssymptome verschwanden nach einigen Tagen und blieben verschwunden; das Gewicht betrug am 5. April bei einer Dosis von 35 mg pro die 2800 g. Das Tier war immer munter und bei gutem Appetit.

Tier XII endlich wog am 6. Dezember 1950 g und erhielt 6 mg subkutan, am 30. April erhielt es 100 mg bei einem Körpergewicht von 2700 g, wobei das Kaninchen vielleicht etwas unruhiger war als seine Kollegen im Stall, sonst aber gesund und kräftig aussah.

Diese drei Tiere ertrugen also diese chronische progrediente Atropinzufuhr gut.

b) Tiere, welche normalerweise in vitro kein Atropin zerstörten und in vivo durch intravenöse Injektion auch sehr geringer Mengen Atropin lange gelähmt wurden.

Tier XIII hat sich zuerst schlecht an diese subkutanen Atropinzufuhren anpassen können. Am 16. Dezember 1800 g schwer; 10 mg Atrop. sulph. subkutan. 17.—21. Dezember täglich 10 mg; das Körpergewicht sinkt rapid auf 1500 g. Es treten Diarrhöen auf; deshalb Aussetzen der Injektion, bis das Tierchen sich erholt hat, was um Mitte Januar der Fall ist. Es wird nun wieder mit der Immunisierung begonnen mit 1 mg am ersten Tag, 2 mg am folgenden usw. bei einem Körpergewicht von etwa 2000 g. Am 15. April erhält es 30 mg, die das jetzt 2200 g schwere Tier ohne jede Störung erträgt.

Tier XX, das ebenfalls durch Atropin sehr lange am Herzvagus gelähmt war, wird nun ebenfalls zuerst mit ganz kleinen subkutanen Dosen behandelt. Am 1. Februar mit 1 mg (2400 g schwer) usw., und gelangt ohne Vergiftungserscheinungen und ohne Gewichtsabnahme auf 50 mg pro die (20. April).

Diese beiden Tiere, die im Blut keine nachweisbare Entgiftung zeigten, mußten also anfänglich mit kleineren Dosen behandelt werden, da sonst Gewichtsstürze auftraten; aber schließlich ertrugen sie doch auch ganz respektable Mengen (30—50 mg pro die).

Die nächste Aufgabe war nun, festzustellen, wie sich die Ausscheidungsverhältnisse für Atropin bei den beiden Gruppen gestalteten.

Die ältesten Angaben stammen von Wiechowski[1]): Hunde schieden etwa $^1/_3$ des eingeführten Atropins innerhalb 48 Stunden im Harn aus, bei einer einmaligen Zufuhr von 180 mg z. B. 48 mg. Eine Ausscheidung durch den Darm wird von Wiechowski und Bongers[2]) verneint. Cloetta (a. a. O. 1911) fand ebenfalls 15—20 % im Urin wieder.

1) Wiechowski, Über das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46.

2) Wiechowski und Bongers, Ebenda Bd. 35.

Heffter und Fickewirth (a. a. O.) fanden 46,87 %, also fast die Hälfte des eingeführten Alkaloids, im Harn und überzeugten sich, daß der Kot immer atropinfrei sei.

Zur Gewinnung des Harns setzte ich die Kaninchen in den Urinkäfig, dem ein Gefäß mit etwas Chloroform oder Toluol zum Auffangen des Urins untergestellt wurde. Da die Kaninchen oft unregelmäßig den Harn entleeren, muß immer eine Urinportion von einigen Tagen zusammen untersucht werden. Der alkalische Harn wird gemessen, leicht mit Essigsäure angesäuert, dann essigsaures Blei zur Fällung von Farbstoffen und Salzen zugesetzt, wobei aber der Harn immer noch schwach sauer bleiben muß; nach Filtrieren eines aliquoten Teiles der Gesamtmenge Durchleiten von H_2S, Filtration, Eindampfen, Zusetzen von Alkohol, wird weiter, genau wie beim Blut angegeben, verfahren.

Folgende Tabelle zeigt die im Urin gefundenen Atropinmengen bei vier während etwa 5 Monaten atropinisierten Tieren.

Tier Nr. Dosis pro die in mg	Injektion in toto in mg	Urin in Stunden	Harnmenge in ccm	Atropin im Harn	Also zerstört in %	Bemerkungen
XII 100	400	4 × 24	340	105 mg = etwa 25 %	etwa 75	Tiere mit Entgiftungsvermögen im Blut.
IV	120	2 × 24	300	30 » = 25 %	» 75	
60	180	3 × 24	180	50 » = 27¾ %	» 72	
XIII	90	3 × 24	186	50 » = 55 %	» 45	Tiere ohne Entgiftungsvermögen im Blut.
30	60	2 × 24	240	30 » = 50 %	» 50	
XX 50	200	4 × 24	180	90 » = etwa 50 %	» 50	

Es ergibt sich somit als Resultat bei den immunisierten Tieren folgendes:

Die Kaninchen, deren Blut schon von Haus aus in vitro Atropin entgiften konnte, scheiden im Urin nur etwa 25 % des einverleibten Atropins aus; die zwei Kaninchen, denen diese Fähigkeit abging, das Doppelte, etwa 50 %. Es [illegible] also durch die chronische Behandlung der prinzipielle Unterschied [illegible]en den beiden Tierarten nicht aufgehoben, sondern nur abge[illegible]ht worden.

[illegible]esen Ergebnissen entspricht auch die Dauer der funktionellen [illegible]ähmung bei den immunisierten Tieren; während beim Immun[illegible]nchen IV eine subkutane Dosis von 60 mg nach einer Stunde in

bezug auf die Pulsbeschleunigung verschwunden ist, was auskultatorisch festgestellt wurde, um die Tiere nicht zu früh wieder operieren zu müssen, zeigen nicht vorbehandelte Kaninchen bei derselben Dosis stundenlang Atropinlähmung des Vagus. In der Mitte zwischen diesen beiden stehen unter den chronisch behandelten die, welche Atropin im Blut nicht zu zerstören vermochten, z. B. Tier Nr. XIII.

Tier IV (immunisiert):

3,35 Uhr.	62 Pulse pro 1/4 Minute,
3,50 »	60 mg Atrop. sulph. subkutan,
4,15 »	80 Pulse pro 1/4 Minute,
4,50 »	62 » » 1/4 »

1 mg subkutan bleibt wirkungslos.

Nicht vorbehandeltes Tier:

3,10 Uhr.	58 Pulse pro 1/4 Minute.
3,15 »	60 mg Atrop. sulph. subkutan,
3,25 »	84 Pulse pro 1/4 Minute,
4,00 »	84 » » 1/4 »
5,00 »	76 » » 1/4 »
6,00 »	72 » » 1/4 »
7,00 »	70 » » 1/4 »

1 mg subkutan lähmt den Vagus stundenlang.

Tier XIII:

3,35 Uhr.	64 Pulse pro 1/4 Minute,
3,55 »	30 mg Atrop. sulph. subkutan,
4,15 »	80 Pulse pro 1/4 Minute,
4,55 »	72 » » 1/4 »
6,00 »	66 » » 1/4 »

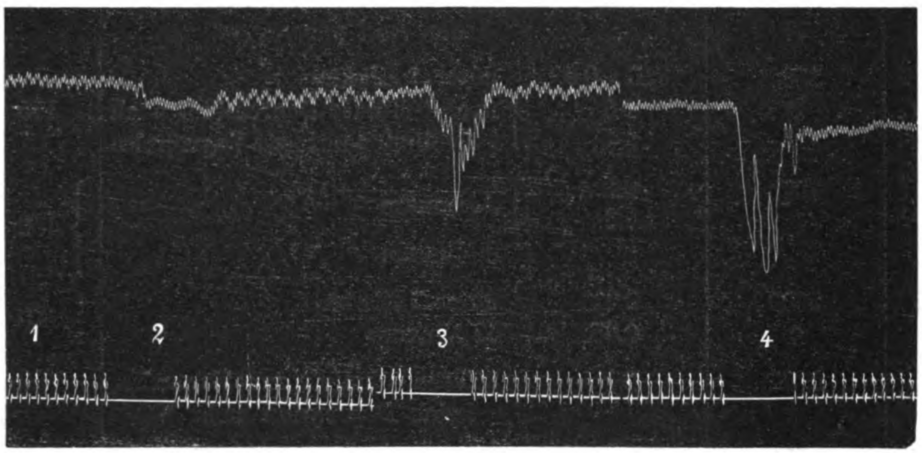
1 mg subkutan lähmt 25 Minuten lang.

Nach 20 Stunden ist aber bei allen immunisierten Tieren alles Atropin verschwunden, denn 4 mg Pilokarpin, subkutan injiziert, bringt die Tiere zu sehr heftigem Speicheln.

Diese letzteren Befunde könnten aber auch durch eine »Abstumpfung« der Erfolgsorgane, eine zelluläre Immunisierung erklärt werden. Wie erwähnt, hat Cloetta diese Deutung bereits abgelehnt. Ich habe aber an meinem gut beobachteten Tiermaterial diese Frage nochmals geprüft, indem ich bei den immunisierten Tieren ganz geringe Atropinmengen intravenös einspritzte und kontrollierte, ob der Vagus, wenn auch nur ganz kurz, noch gelähmt wurde. Die folgende Tabelle gibt darüber, sowie über das Zerstörungsvermögen in vitro, bei den Immuntieren Aufschluß.

Hier braucht es also eine 20fache Dosis, um vom »Darm« aus dieselbe Wirkung hervorzubringen, wie von der Ohrvene aus. Damit ist zugleich der biologische Beweis der Atropinentgiftung durch die Leber geliefert.

Welches sind nun die minimalen vaguslähmenden Atropindosen? Sie sind natürlich bei jedem Tier individuell verschieden, und die Frage hat nur deshalb ihre Berechtigung, weil noch kleinere Dosen eine Vagusreizung verursachen sollen. Simon[1]) hat in einer Arbeit feststellen wollen, daß bei Kaninchen eine Dosis von 0,2 mg als minimal zu bezeichnen sei, da 0,06—0,019 mg pro Kilogramm Körpergewicht den Vagus reizen sollen. Nach meinen Untersuchungen gibt



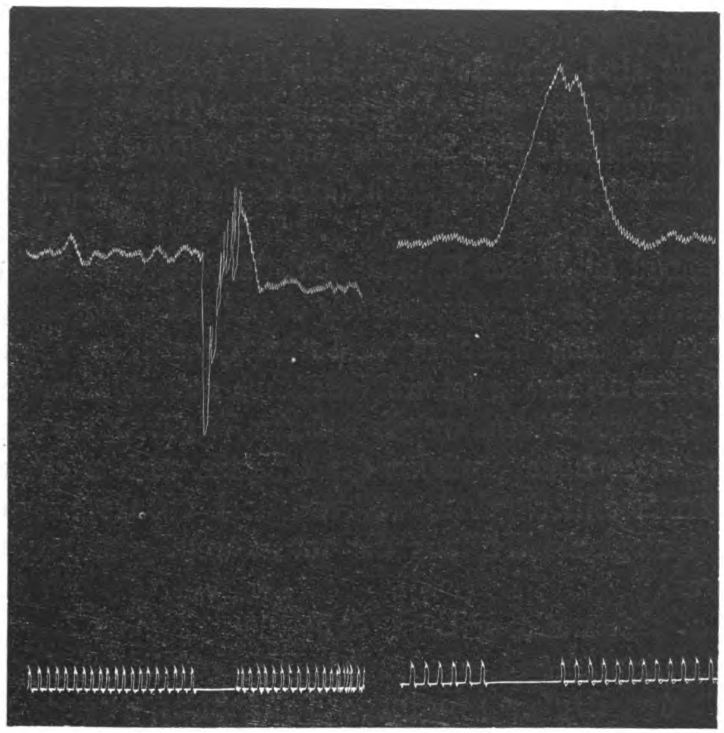
Kurve 1. Vor 1 = Injektion von 0,5 mg Atropin. sulph. in linke Ohrvene.
» 2 = 1. Reizung; 2 Minuten post injectionem
» 2 = 2. » 2 » später als 1. Reizung
» 3 = 3. » 2 » » » 2. »
Rollenabstand 185 mm, Reizungsdauer 5 Sekunden.

es aber Tiere, bei denen diese »vagusreizenden« Dosen sogar 25 Minuten lang lähmend wirken; bei anderen Tieren bleiben freilich diese Dosen unwirksam, aber eine Vagusreizung war nicht festzustellen.

Wenn man nämlich in den Blutdruckkurven die Pulszacken vor und nach Injektion von 0,01 mg auszählt, findet man keinen Unterschied, was doch der Fall sein müßte, wenn bei so kleinen, nicht mehr lähmenden Dosen eine Vagusreizung stattfinden würde. Pro 10 Sekunden findet man vor Injektion dieser minimalen Dosis 42 Zacken, nach der Injektion 44, also pro Minute vor und nach 0,01 mg Atrop. sulph. intravenös 252—264 Pulse.

1) Italo Simon, Über minimale vaguslähmende Atropindosen, zitiert nach Chem. Zentralblatt 1913, II, S. 525.

Nicht nur die Lähmungsdauer einer bestimmten Atropindosis ist individuell verschieden, sondern auch die Reaktion auf den elektrischen Strom bei gelähmtem Vagus und die Rückkehr zur mehr oder weniger normalen Erregbarkeit des Vagus ist für das einzelne Tier typisch. Aus der Kurve kann man ein Tier wieder erkennen, und die einzelnen Tiere unterscheiden sich in ihrer Vagusreaktionsweise so auffällig und stark voneinander, wie in irgendeinem morphologischen Merkmal, sagen wir in der Haarfarbe; nur sieht man ihnen das leider von außen nicht an.



a *b*

Kurve 2. *a* = Vagusreizung, 200 mm Rollenabstand, 5 Sekunden lang, vor Injektion; *b* = Vagusreizung, 200 mm Rollenabstand, 10 Minuten nach Injektion von 0,1 mg Atrop. sulph. intravenös, 5 Sekunden lang.

Bei einem Typus z. B., der am schematischsten verläuft und deshalb fälschlicherweise als »normal« aufgefaßt werden könnte, bleibt nach einer gewissen Atropindosis die Blutdruckkurve bei der Reizung zunächst horizontal, dann beginnt eine leichte Depression, die bei der nächsten Reizung schon tiefer ist usw. Dies illustriert Kurve 1.

Bei manchen Tieren ergibt sich im Stadium der Vaguslähmung während der elektrischen Reizung eine Steigerung des Blutdruckes, wie dies ja schon längst bekannt ist. Diese Eigentümlichkeit kehrt in jedem Versuch bei dem betreffenden Tier wieder. S. Kurve 2.

Damit ist natürlich die individuelle Reaktionsweise auf Vagusreizung- und -lähmung nicht erschöpft, aber doch in den beiden hauptsächlichsten Formen geschildert. Ich bin auf diese Verhältnisse etwas ausführlicher eingegangen, weil sie doch die Basis der experimentellen Methodik meiner Versuche berühren.

Für die schon oft gefundene Atropindifferenz der Kaninchen fehlte uns jegliches Verständnis, bis Fleischmann den von Metzner bestätigten Satz aufstellte: das atropinentgiftende Vermögen eines Blutes oder auch Blutserums in vitro geht völlig parallel mit der Atropinempfindlichkeit des betreffenden Kaninchens in vivo.

Welches sind nun die Ergebnisse in bezug auf die Atropinzerstörungsfähigkeit der von mir untersuchten Tiere?

In der nachstehenden Tabelle habe ich die gelungenen Experimente zusammengefaßt und auch das Resultat der chemischen Untersuchungen angefügt.

Auffallend ist in der Tabelle, daß im Gegensatz zu dem biologisch erbrachten Zerstörungsnachweis es in der Regel gelang, chemisch das Atropin in dem betreffenden Serum quantitativ wieder nachzuweisen. Diese Differenz ist wohl dadurch zu erklären, daß bei den eingreifenden Prozeduren, welche bei der Vitaliprüfung vorgenommen wurden, gewisse Abbauprodukte des Atropins noch erfaßt werden und eine positive Reaktion geben, während doch das Gesamtmolekül, wie es für die biologische Wirkung absolut notwendig ist, nicht mehr vorhanden war.

Es hat sich weiter gezeigt, daß:

1. es gelingt, den biologischen Nachweis der Zerstörungsfähigkeit des Blutes gewisser Kaninchen gegen Atropin in vitro zu erbringen,

2. ein ausgeprägter Parallelismus zwischen Atropinwirkungsdauer und Entgiftungsfähigkeit des Blutes besteht. Tiere mit sehr langdauernder Vaguslähmung lassen auch biologisch keine Entgiftung konstatieren, Wirkungsdauer und Entgiftungsvermögen sind reziprok, konform den Befunden Fleischmanns.

Es fragte sich nun: Wie verhalten sich diese angeborenen Unterschiede bei chronischer Atropinzufuhr? Werden sie noch größer oder verwischen sie sich? Fünf Tiere, nämlich Nr. IV, V, XII, XIII und XX wurden dazu bestimmt; also drei, die schnell mit der Wirkung des Giftes fertig wurden (Nr. IV, V und XII), und zwei, die stundenlang unter der minimalen intravenösen Atropinwirkung standen (Nr. XIII und XX) und im Blut in vitro auch biologisch keine Entgiftung gezeigt hatten.

Tier Nr.	Dosis von Atropin. sulph. in mg	Wirkungs-dauer	Blut-Atropin-gemisch 1 ccm Blut + Atropin in mg	Wirkungs-dauer	Vitali	Bemerkungen
IV	0,5	4 Minuten	0,5	3 Minuten	+	biologisch eine Entgiftung nachgewiesen.
V	0,5	10 Minuten	0,5	5 Minuten	+	biologische Zerstörung vorhanden in vitro.
XII	1	etwa 5 Minuten	1	1–2 Minuten	+	wie IV und V.
XX	0,1	20 Minuten	0,1	20 Minuten	+	biologisch keine Entgiftung nachweisbar.
XIX	0,01	8–10 Minuten	0,01	1 Minute	+	biologisch intensive Entgiftung nachweisbar.
XXI	0,01 0,05	8 Minuten 25 Minuten	0,01 0,05	1 Minute 13 Minuten	+ +	biologisch starke Entgiftung feststellbar.
XIV	0,01 0,1	1 Minute 12 Minuten	0,01 0,1	0 Minuten 8 Minuten	+ +	die Reinjektion wurde an Tier XV vorgenommen und dann umgerechnet.
XIII	0,05 0,1 0,5 1,0 2,0 3,0	3 Minuten 3 Minuten 3 Minuten 5 Minuten 7 Minuten 10 Minuten	0,05 0,1 0,5 1,0 2,0 3,0	3 Minuten 3 Minuten 3 Minuten 5 Minuten 6–7 Minuten 10 Minuten	+ + + + + +	geprüft an Tier XIV, es ließ sich [1]) also keine Entgiftung in vitro konstatieren.
	0,5	$1^3/_4$ Stunden	0,5	$1^3/_4$ Stunden	+	am Tier selber geprüft keine Entgiftung.

v. Anrep (a. a. O.) hatte eine Erhöhung der Toleranz festgestellt, die sich in einer Verkürzung und Abschwächung der durch Atropin hervorgerufenen Erscheinung kund gibt, eine von Ärzten oft konstatierte Umstimmung nach den ersten, vielleicht schlecht vertragenen »Pillen«, eine Art Allergie gegen Alkaloide.

Heckel[2]), der ähnlich wie schon vor ihm Schroff sen.[3]) Kaninchen wochenlang mit Belladonnablättern fütterte, ja sogar junge Generationen von Meerschweinchen und Kaninchen ausschließlich mit fri-

1) Bei Tier XIII konnte der Reinjektionsversuch nicht am selben Tier gemacht werden, da dessen Vagus auf eine Dosis von 0,5 mg stundenlang nicht mehr reagierte, so daß im Interesse des Lebenbleibens des Tieres der Versuch abgebrochen werden mußte und seine Blut-Atropingemische an einem anderen Tier geprüft wurden.

2) Heckel, De l'Influence des Solanées vireuses en général et de la Belladonne en particulier. Compt. rendu Acad. de Paris 80, 2, 1875, S. 1608, 1611.

3) Schroff, Über Belladonna, Atropin und Daturin. Zeitschr. der Gesellschaft der Ärzte in Wien 1852, Hft. 3, S. 211.

schen Solanaceenblättern aufzog, konstatierte eine erheblich gesteigerte Resistenz, denn als tödliche Dosis mußten subkutan 0,6 g Atrop. sulph. gegeben werden, indes die Normalkaninchen bei 0,45—0,5 g erlagen, und während an letzteren eine Atropinlösung von 0,3 ‰ auf Instillation Mydriasis hervorrief, bedurfte es bei den Belladonnatieren einer solchen von 1,5 ‰.

Cloetta (a. a. O. 1911) fand, daß bei Kaninchen, die durch langdauernde subkutane Behandlung mit Atropin immunisiert waren, schon innerhalb 1—3 Stunden nach Injektion respektabler Mengen — es handelte sich um 65 bzw. 60 mg subkutan — der Vagustonus zurückgekehrt ist, während bei den nicht angewöhnten das länger dauert, etwa 10 Stunden. »Da die eigentliche Empfindlichkeit des Vagus bei der Immunisierung durchaus nicht wesentlich verändert erscheint, so muß der Grund für die schnellere Erholung in der rascheren Zerstörung und Ausscheidung des Giftes durch das immunisierte Tier zu suchen sein.« Allerdings hat Cloetta vorher nicht festgestellt, ob die immunisierten Tiere von Haus aus Atropin zerstörten oder nicht.

Fleischmann endlich (a. a. O. 1913) findet, daß seine Immunisierungsversuche keinen Anhaltspunkt dafür ergeben haben, daß durch längere Vorbehandlung mit Atropinlösungen sich ein vorhandenes Atropinentgiftungsvermögen steigern oder das nicht vorhandene sich hervorrufen ließ.

Wie verhalten sich da meine Tiere?

a) Tiere, welche normalerweise schon in vitro mit ihrem Blut Atropin zerstören und ebenso in vivo nach intravenöser Injektion.

Tier IV wog am 1. Dezember, da mit 5 mg Atrop. sulph. subkutan begonnen wurde, 2400 g. Die Atropindosis betrug am Ende des Monats 20 mg, im April 40 mg und im Mai 60 mg bei einem Körpergewicht von 2200 g. Während einer Immunisierungsdauer von 5 Monaten waren nie Vergiftungserscheinungen aufgetreten.

Tier V wog bei Beginn der Injektionen (5 mg subkutan) 2700 g. Am 18. Februar, also nach 2½ Monaten Atropinzufuhr, trat bei einer Dosis von 25 mg pro die sofort nach der Injektion eine 5—10 Minuten lang dauernde motorische Unruhe auf, das Tier klopfte mit den Vorderbeinen auf den Tisch und sprang im Stall aufgeregt herum. Trotzdem wurden die Injektionen fortgesetzt, die Aufregungssymptome verschwanden nach einigen Tagen und blieben verschwunden; das Gewicht betrug am 5. April bei einer Dosis von 35 mg pro die 2800 g. Das Tier war immer munter und bei gutem Appetit.

Tier XII endlich wog am 6. Dezember 1950 g und erhielt 6 mg subkutan, am 30. April erhielt es 100 mg bei einem Körpergewicht von 2700 g, wobei das Kaninchen vielleicht etwas unruhiger war als seine Kollegen im Stall, sonst aber gesund und kräftig aussah.

Diese drei Tiere ertrugen also diese chronische progrediente Atropinzufuhr gut.

b) Tiere, welche normalerweise in vitro kein Atropin zerstörten und in vivo durch intravenöse Injektion auch sehr geringer Mengen Atropin lange gelähmt wurden.

Tier XIII hat sich zuerst schlecht an diese subkutanen Atropinzufuhren anpassen können. Am 16. Dezember 1800 g schwer; 10 mg Atrop. sulph. subkutan. 17.—21. Dezember täglich 10 mg; das Körpergewicht sinkt rapid auf 1500 g. Es treten Diarrhöen auf; deshalb Aussetzen der Injektion, bis das Tierchen sich erholt hat, was um Mitte Januar der Fall ist. Es wird nun wieder mit der Immunisierung begonnen mit 1 mg am ersten Tag, 2 mg am folgenden usw. bei einem Körpergewicht von etwa 2000 g. Am 15. April erhält es 30 mg, die das jetzt 2200 g schwere Tier ohne jede Störung erträgt.

Tier XX, das ebenfalls durch Atropin sehr lange am Herzvagus gelähmt war, wird nun ebenfalls zuerst mit ganz kleinen subkutanen Dosen behandelt. Am 1. Februar mit 1 mg (2400 g schwer) usw., und gelangt ohne Vergiftungserscheinungen und ohne Gewichtsabnahme auf 50 mg pro die (20. April).

Diese beiden Tiere, die im Blut keine nachweisbare Entgiftung zeigten, mußten also anfänglich mit kleineren Dosen behandelt werden, da sonst Gewichtsstürze auftraten; aber schließlich ertrugen sie doch auch ganz respektable Mengen (30—50 mg pro die).

Die nächste Aufgabe war nun, festzustellen, wie sich die Ausscheidungsverhältnisse für Atropin bei den beiden Gruppen gestalteten.

Die ältesten Angaben stammen von Wiechowski[1]): Hunde schieden etwa $^1/_3$ des eingeführten Atropins innerhalb 48 Stunden im Harn aus, bei einer einmaligen Zufuhr von 180 mg z. B. 48 mg. Eine Ausscheidung durch den Darm wird von Wiechowski und Bongers[2]) verneint. Cloetta (a. a. O. 1911) fand ebenfalls 15—20% im Urin wieder.

---

1) Wiechowski, Über das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46.

2) Wiechowski und Bongers, Ebenda Bd. 35.

Heffter und Fickewirth (a. a. O.) fanden 46,87 %, also fast die Hälfte des eingeführten Alkaloids, im Harn und überzeugten sich, daß der Kot immer atropinfrei sei.

Zur Gewinnung des Harns setzte ich die Kaninchen in den Urinkäfig, dem ein Gefäß mit etwas Chloroform oder Toluol zum Auffangen des Urins untergestellt wurde. Da die Kaninchen oft unregelmäßig den Harn entleeren, muß immer eine Urinportion von einigen Tagen zusammen untersucht werden. Der alkalische Harn wird gemessen, leicht mit Essigsäure angesäuert, dann essigsaures Blei zur Fällung von Farbstoffen und Salzen zugesetzt, wobei aber der Harn immer noch schwach sauer bleiben muß; nach Filtrieren eines aliquoten Teiles der Gesamtmenge Durchleiten von H_2S, Filtration, Eindampfen, Zusetzen von Alkohol, wird weiter, genau wie beim Blut angegeben, verfahren.

Folgende Tabelle zeigt die im Urin gefundenen Atropinmengen bei vier während etwa 5 Monaten atropinisierten Tieren.

Tier Nr. Dosis pro die in mg	Injektion in toto in mg	Urin in Stunden	Harnmenge in ccm	Atropin im Harn	Also zerstört in %	Bemerkungen
XII 100	400	4 × 24	340	105 mg = etwa 25 %	etwa 75	Tiere mit Entgiftungsvermögen im Blut.
IV	120	2 × 24	300	30 » = 25 %	» 75	
60	180	3 × 24	180	50 » = 27¾ %	» 72	
XIII	90	3 × 24	186	50 » = 55 %	» 45	Tiere ohne Entgiftungsvermögen im Blut.
30	60	2 × 24	240	30 » = 50 %	» 50	
XX 50	200	4 × 24	180	90 » = etwa 50 %	» 50	

Es ergibt sich somit als Resultat bei den immunisierten Tieren folgendes:

Die Kaninchen, deren Blut schon von Haus aus in vitro Atropin entgiften konnte, scheiden im Urin nur etwa 25 % des einverleibten Atropins aus; die zwei Kaninchen, denen diese Fähigkeit abging, das Doppelte, etwa 50 %. Es ist also durch die chronische Behandlung der prinzipielle Unterschied zwischen den beiden Tierarten nicht aufgehoben, sondern nur abgeschwächt worden.

Diesen Ergebnissen entspricht auch die Dauer der funktionellen Vaguslähmung bei den immunisierten Tieren; während beim Immunkaninchen IV eine subkutane Dosis von 60 mg nach einer Stunde in

bezug auf die Pulsbeschleunigung verschwunden ist, was auskultatorisch festgestellt wurde, um die Tiere nicht zu früh wieder operieren zu müssen, zeigen nicht vorbehandelte Kaninchen bei derselben Dosis stundenlang Atropinlähmung des Vagus. In der Mitte zwischen diesen beiden stehen unter den chronisch behandelten die, welche Atropin im Blut nicht zu zerstören vermochten, z. B. Tier Nr. XIII.

Tier IV (immunisiert):

3,35 Uhr.	62 Pulse pro 1/4 Minute,
3,50 »	60 mg Atrop. sulph. subkutan,
4,15 »	80 Pulse pro 1/4 Minute,
4,50 »	62 » » 1/4 »

1 mg subkutan bleibt wirkungslos.

Nicht vorbehandeltes Tier:

3,10 Uhr.	58 Pulse pro 1/4 Minute.
3,15 »	60 mg Atrop. sulph. subkutan,
3,25 »	84 Pulse pro 1/4 Minute,
4,00 »	84 » » 1/4 »
5,00 »	76 » » 1/4 »
6,00 »	72 » » 1/4 »
7,00 »	70 » » 1/4 »

1 mg subkutan lähmt den Vagus stundenlang.

Tier XIII:

3,35 Uhr.	64 Pulse pro 1/4 Minute,
3,55 »	30 mg Atrop. sulph. subkutan,
4,15 »	80 Pulse pro 1/4 Minute,
4,55 »	72 » » 1/4 »
6,00 »	66 » » 1/4 »

1 mg subkutan lähmt 25 Minuten lang.

Nach 20 Stunden ist aber bei allen immunisierten Tieren alles Atropin verschwunden, denn 4 mg Pilokarpin, subkutan injiziert, bringt die Tiere zu sehr heftigem Speicheln.

Diese letzteren Befunde könnten aber auch durch eine »Abstumpfung« der Erfolgsorgane, eine zelluläre Immunisierung erklärt werden. Wie erwähnt, hat Cloetta diese Deutung bereits abgelehnt. Ich habe aber an meinem gut beobachteten Tiermaterial diese Frage nochmals geprüft, indem ich bei den immunisierten Tieren ganz geringe Atropinmengen intravenös einspritzte und kontrollierte, ob der Vagus, wenn auch nur ganz kurz, noch gelähmt wurde. Die folgende Tabelle gibt darüber, sowie über das Zerstörungsvermögen in vitro, bei den Immuntieren Aufschluß.

Tier Nr.	Dosis von Atropin. sulph. in mg	Wirkungs-dauer in Minuten	Blut-Atropin-gemisch 1 ccm Blut + Atrop. sulph. in mg	Wirkungs-dauer in Minuten	Vitali in % zerstörte Menge Atropin	Bemerkungen
IV	0,5	3	0,5	2	4 ccm Blut + 1 mg Atropin 0,75 = 75 %	Tiere zerstören Atropin in vitro.
V	—	—	0,1	0	5 ccm Blut + 5 mg Atropin 1,5 = etwa 30 %	
	—	—	0,5	$^1/_2$		
	1	2—3	1	$^1/_2$		
XII	1	3—4	1	$^1/_2$	4 ccm Blut + 10 mg Atropin 5 = 50 %	
	5	7—8	5	$^1/_2$		
XIII	0,05	1—2	0,05	1—2	4 ccm Blut + 1 mg Atropin 0 % zerstört	Tiere zerstören Atropin nicht merklich in vitro.
	0,1	?	0,1	8		
XX	0,05	15—20	0,05	unwirksam	4 ccm Blut + 1 mg Atropin 0 % zerstört	
	0,5	etwa 30	0,5	10—13		

Es ergibt sich, daß der Vagus trotz der täglichen Dosen von 31—60 mg Atropin doch noch auf 0,05—1 mg Atropin hin gelähmt wird, nur daß diese Lähmung viel kürzere Zeit dauert als vor der Immunisierung.

Ein Blick auf die Tabelle zeigt ferner, daß bei drei Tieren (Tier IV, V und XII) gegenüber »früher«, vor der chronischen Atropinbehandlung, eine starke Steigerung der entgiftenden Fähigkeit des Blutes zu konstatieren ist, denn jetzt ist der Abbau auch chemisch nachweisbar. Diese Steigerung äußert sich auch in vivo: mit reinen Atropindosen wird jetzt das Tier etwas schneller fertig, wie dies oben schon auskultatorisch festgestellt wurde, denn z. B. bei Tier XII lähmt:

Vor der »Immunisierung«:

1 mg Atrop. sulph. etwa 5 Minuten, und
1 » Blut-Atropingemisch etwa 1—2 Minuten.

Nach der »Immunisierung«:

1 mg Atrop. sulph. 3—4 Minuten,
1 » Blut-Atropingemisch $^1/_2$ Minute,
5 » Atrop. sulph. 8 Minuten,
5 » Blut-Atropingemisch $^1/_2$ Minute.

Durch die chronische Atropinbehandlung hat sich bei drei Tieren die schon von Haus aus vorhandene Zerstörungsfähigkeit des Blutes für Atropin stark steigern lassen; nicht so bei den beiden anderen Tieren: Eine chemisch nachweisbare Menge Atropin wurde in vitro nicht zerstört. Einzig bei Tier XX war die Injektion von 0,05 mg Atropin, mit Blut gemischt und geschüttelt, scheinbar unwirksam. Ich möchte auf diesen einzigen Befund, der aus der Reihe herausfällt, nicht so viel Gewicht legen. Bei den Tieren, welche normal Atropin im Blut nicht zerstörten, wird somit die bei der chronischen Vergiftung erzielte Toleranz bzw. raschere Erholung des Vagus bedingt durch die gründlichere Ausscheidung im Urin und die Entgiftung in der Leber.

Von Leber, Herz, Nebenniere, Niere und Milz wurden mikroskopische Präparate hergestellt; bei keinem der immunisierten Tiere ließ sich irgend etwas Pathologisches nachweisen, nur hier und da sub finem vitae eine leichte Reizungsleukocytose.

Es ist in der letzten Zeit von verschiedenen Seiten versucht worden, durch Injektion der spezifischen Gifte des parasympathischen Systems den Tonus dieses Systems zu prüfen. Auf Grund meiner Ergebnisse muß ich gegenüber diesen Bestrebungen wenigstens die Frage aufwerfen, ob man mit solchen Injektionen wirklich den Tonus des betreffenden Nervensystems feststellt, oder ob die Resultate nicht vielmehr stark beeinflußt werden durch die Zerstörungsfähigkeit von Blut oder Leber z. B. für Atropin. Man würde dann Gefahr laufen, diese letztere Fähigkeit zu verwechseln mit der spezifischen Reaktion des Nervensystems, wenigstens soweit quantitative Verhältnisse in Frage kommen. Vielleicht ist in dieser Richtung die Erklärung für die Unsicherheit mancher dieser Ergebnisse zu suchen.

Ist diese durch chronische Atropinzufuhr gesteigerte Speziesimmunität der Kaninchen durch Serum übertragbar?

Einige Versuche sollen die Frage zu beantworten suchen, unbekümmert um die Theorien über Antigene usw.

Kaninchen XX zeigte im Blute keine chemisch nachweisbare Zerstörung des Atropins. Die Entgiftung erfolgte bei diesem Tier teils in der Leber, teils durch Ausscheidung durch die Nieren. Bei einer täglichen subkutanen Zufuhr von 50 mg Atropin waren im Urin 50 % des injizierten Atropins nachweisbar, während Kaninchen XII nur 25 % ausschied und etwa 75 % im Organismus selber zerstörte, wovon nachgewiesenermaßen ein Teil in seinem Blut.

Deshalb wurden dem Tier XX 12 ccm Serum von Kaninchen XII intravenös injiziert und nachher das Tier wieder mit 50 mg Atropin.

sulph. subkutan behandelt, und der Urin von den fünf nächsten Tagen gesammelt und auf Atropingehalt untersucht:

Von der injizierten Atropinmenge von 250 mg erschienen nun im Harn nur 75 mg, also etwa 30 % statt wie vorher 50 %. Die Ausscheidungsverhältnisse dieses Tieres ohne Entgiftungsvermögen im Blut näherten sich somit infolge der Seruminjektion denen der Tiere mit gutem Entgiftungsvermögen.

Bei einem frischen Kaninchen wurde durch regelmäßiges Pulszählen der Einfluß einer Atropininjektion von 1 mg Atropin geprüft:

11,05	Uhr.	62 Pulse pro 1/4 Minute,
11,10	»	1 mg Atrop. sulph. subkutan,
11,25	»	80 Pulse pro 1/4 Minute,
11,45	»	86 » » 1/4 »
12,10	»	80 » » 1/4 »
12,30	»	75 » » 1/4 »
1,10	»	72 » » 1/4 »
2,00	»	61 » » 1/4 »

Also nach 2 Stunden — in mehreren Versuchen nachkontrolliert — war die Pulszahl noch deutlich erhöht, der Vagus gelähmt.

Diesem Kaninchen mit offenbar sehr geringem Abbauvermögen im Blut wurden nun 7 ccm Serum des Kaninchens XII intravenös injiziert, also jenes Kaninchens, das so prompt Atropin entgiftete, und darauf an mehreren Tagen obiger Versuch wiederholt.

11,15	Uhr.	56 Pulse pro 1/4 Minute,
11,20	»	1 mg Atrop. sulph. subkutan,
11,30	»	70 Pulse pro 1/4 Minute,
11,45	»	65 » » 1/4 »
12,00	»	60 » » 1/4 »
12,20	»	57 » » 1/4 »

Es steigt die Pulsbeschleunigung absolut nicht mehr so hoch hinauf und kehrt in der Hälfte der früheren Zeit zur Norm zurück.

Der Einwand, daß jedes normale Serum vielleicht diese Wirkung habe, wurde in Parallelversuchen widerlegt; nach Normalseruminjektionen blieb die Atropinempfindlichkeit des Herzvagus quantitativ und qualitativ gleich wie vorher. Durch die Injektion des Serums von Kaninchen XII ließ sich also das diesem Tiere eigene Entgiftungsvermögen auf andere Kaninchen übertragen. Nach dem positiven Ausfall dieser Versuche erschien es besonders interessant, Experimente in der gleichen Richtung an Katzen auszuführen, deren Blut weder chemisch noch biologisch entgiftet, wie diesbezüg-

liche Versuche ergaben, und wie dies auch schon früher von Cloetta festgestellt worden war.

Bei drei recht zutraulichen Katzen wurde durch Auskultation die Pulsfrequenz festgestellt, und zwar immer durch zwei verschiedene Personen, um Irrtümer auszuschließen. Nach einiger Übung gelingt die Zählung ganz gut, ohne daß die Katze sich dabei aufregt oder bewegt.

Nach allseitiger Angewöhnung an diese Manipulation wurden den Tieren kleine Atropinmengen subkutan eingespritzt und durch Auskultation die Dauer der Vagulähmung bestimmt. Nachdem so während einiger Tage wiederholt die Zeit festgestellt worden war, welche das Tier ungefähr brauchte, um eine bestimmte Menge Atropin zu entfernen, wurde das Serum eines stark abbauenden Kaninchens intravenös eingespritzt und dann erneut die Wirkungsdauer derselben Atropindosen festgestellt:

Versuch 1.

Große weibliche Katze, 2450 g schwer. Das Blut derselben kann Atropin nicht entgiften. Auf 0,3 mg Atrop. sulph. steigt der Puls von **55 auf 72** pro Minute und bleibt 1 Stunde und 35 Minuten lang über **60.** Die Pupillen werden dabei jedesmal maximal weit und bleiben längere Zeit so. Der Versuch wird mehrmals wiederholt und fällt jedesmal gleich aus. Am 26. April 1916 in Ätherrausch Injektion von 10 ccm inaktiviertem Serum des Immunkaninchens IV. Etwa 2 Stunden später wirken 0,3 mg Atrop. sulph. auch wieder 1 Stunde 30 Minuten lang, am folgenden Tage ebenfalls.

Das inaktivierte Serum eines Immunkaninchens war also unwirksam; ich habe deshalb die Fähigkeit desselben, in vitro Atropin zu zerstören, chemisch geprüft und mit der des frischen Blutes oder Serums verglichen:

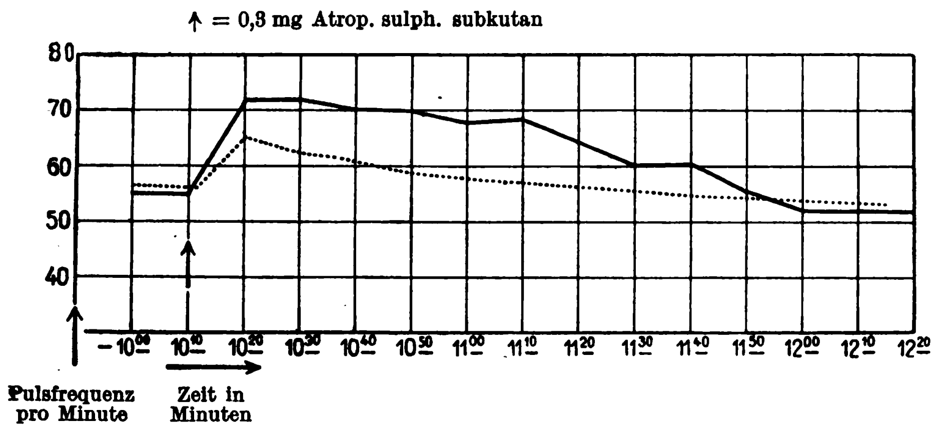
	wieder-gefunden	zerstört
4 ccm Blut von Kaninchen IV plus 1 mg Atrop. sulph.	0,25	0,75
4 » frisches Serum von Kaninchen IV plus 1 mg Atrop. sulph.	0,25	0,75
4 » inaktiviertes Serum von Kaninchen IV plus 1 mg Atrop. sulph.	1,00	0,00

Nach diesem negativen Ergebnis erklärt sich auch das Versagen der Seruminjektion.

Am 28. April 1916 wurde derselben Katze deshalb noch einmal 10 ccm nun aber frisches Kaninchenserum vom Tier XII injiziert. Bei der nachfolgenden Atropininjektion ergab sich nun, daß der Puls bereits nach 35 Minuten wieder normal war, und bis zum 4. Mai kehrte nach Atropininjektion der normale Vagustonus viel schneller zurück als vor der Seruminjektion.

Am 10. Mai, nach 5tägigem Ruhenlassen der Katze, waren bei einem erneuten Atropinprobeversuch die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt, denn die Pulserhöhung nach 0,3 mg Atrop. sulph. dauerte wieder 1 Stunde 45 Minuten, am 11. Mai 1 Stunde 45 Minuten und am 12. Mai 1 Stunde 35 Minuten.

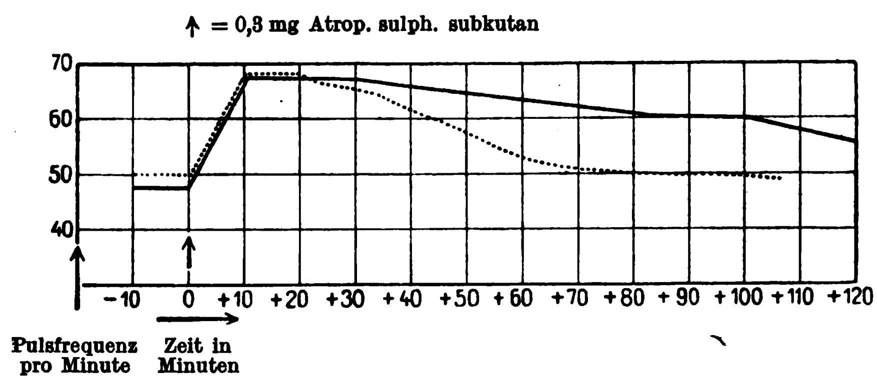
Der Einwand, vielleicht bewirke frisches Normalkaninchenserum auch diesen Effekt, sollte am 15. Mai 1916 durch intravenöse Injektion von 8 ccm gewöhnlichem Kaninchenserum geprüft werden. Die Katze starb leider während der Injektion unter krampfhaften Streckbewegungen und blutigem Schaum aus dem Munde an anaphylaktischem Shock. Kurve Nr. 3 zeigt uns deutlich den Einfluß der Injektion auf den Puls.



Kurve 3. —— Pulsfrequenzkurve vor Seruminjektion am 19. IV. 1916.
······ » ein Tag nach Immunseruminjektion.

Versuch 2.

Kleine, junge, weibliche Katze, 1600 g schwer. Auf subkutane Einspritzung von 0,3 mg Atrop. sulph. bleibt ihre Pulsfrequenz über 2 Stunden



Kurve 4. —— Pulsfrequenzkurve vor Seruminjektion von Immunkaninchen XII.
······ » 24 Stunden nach Seruminjektion von Immunkaninchen XII.

erhöht. Am 8. Mai Injektion von 8 ccm Serum von Kaninchen XII intravenös: darauf wirkt die gleiche Dosis Atropin (0,3 mg) quantitativ und zeitlich deutlich vermindert; das bleibt ungefähr 8 Tage so, und dann steigt die Wirkungsdauer wieder, hat aber am 23. Mai — Abschluß des Versuches — noch nicht die Werte ante injectionem erreicht (siehe Kurve Nr. 4).

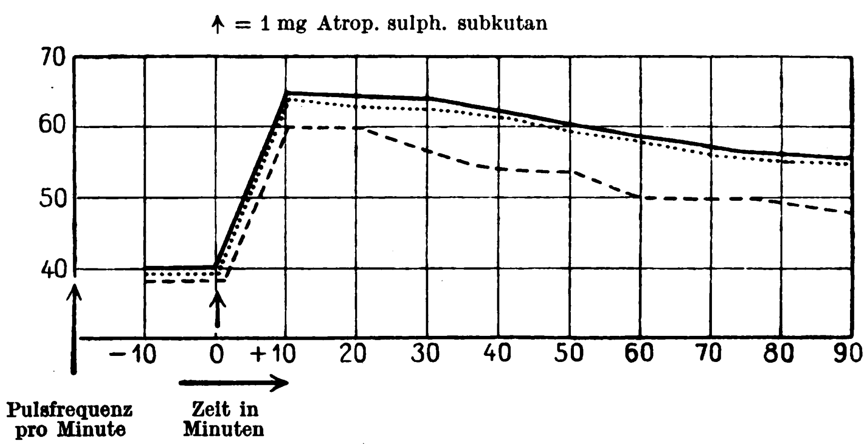
Versuch 3.

Katze Tiger wird vom 19.—22. Mai geeicht auf die Reaktionsweise gegen subkutane Zufuhr von 1 mg Atropin. Diese Dosis erhöht die Pulsfrequenz über eine Stunde beträchtlich. Am 23. Mai erhält sie intravenös 8 ccm Serum eines normalen, nicht vorbehandelten Kaninchens, dessen Blut nicht abbaut und dessen Vagus durch sehr kleine Atropindosen stundenlang gelähmt wird.

Es tritt kein Effekt ein; das Normalserum eines nicht abbauenden Kaninchens beschleunigt die Rückkehr zum normalen Vagustonus bei der Katze nicht.

Am 24. Mai bei derselben Katze intravenöse Injektion von 8 ccm Serum von Immunkaninchen XII.

Diese ist von Erfolg begleitet, denn 1 mg Atropin wirkt von jetzt an nur noch etwa 35 Minuten (Kurve 5).



Kurve 5. —— Pulsfrequenzkurve vor jeder Seruminjektion.
······ » nach Normalseruminjektion und Serum von Atropintier XIII.
- - - » nach Immunseruminjektion.

Am 27. Mai, nachdem die Katze die normale Wirkungsdauer des Atropins wieder erreicht hat, werden ihr 10 ccm Serum eines chronisch mit Atropin behandelten Kaninchens, dessen Blut aber keine entgiftenden Eigenschaften dadurch gewonnen hatte, intravenös injiziert (Tier XIII). Auch dieses Serum hat keinen Effekt (Kurve 5).

Zusammenfassung.

Die angeborene Resistenz der Kaninchen gegen Atropin, gemessen an der Dauer der Vaguslähmung, ist sehr verschieden.

Ein höherer Grad von Atropinresistenz geht stets einher mit der Fähigkeit des Blutes, Atropin in vitro zu zerstören. Dieser Abbau ist aber offenbar chemisch nicht sehr weitgehend, da aus dem Blut-Atropingemisch, das physiologisch fast unwirksam ist, das Atropin nach Vitali quantitativ nachgewiesen werden kann.

Werden Tiere mit hoher und solche mit geringer Resistenz gegen Atropin, chronisch mit diesem Gift behandelt, so steigert sich bei den ersteren die Resistenz in vivo und die Zerstörungsfähigkeit des Blutes in vitro bedeutend, die Zerstörung wird jetzt auch durch die Vitali-Reaktion angezeigt, die Ausscheidung im Urin beträgt nur noch 25 % der eingespritzten Menge. Bei den letzteren gewinnt das Blut keine zerstörenden Fähigkeiten, dementsprechend scheiden diese Tiere auch 50 % des Atropins im Harne wieder aus. Bei allen Tieren kommt ferner die Leber als entgiftendes Organ in Betracht.

Die atropinzerstörende Fähigkeit des Kaninchenblutes- und -serums, welche durch Immunisierung noch gesteigert worden, ist passiv auf andere Kaninchen und Katzen übertragbar. Durch Inaktivieren verliert das Serum seine spezifische Wirkung. Serum von Kaninchen, welche chronisch mit Atropin behandelt wurden, deren Blut aber kein Atropin abbaut, besitzt keine Wirkung.

Unklar bleibt, warum nur einzelne Tiere die Fähigkeit besitzen, Atropin im Blute zu zerstören, und warum diese Fähigkeit nur bei diesen Tieren künstlich zu steigern ist und bei den andern nicht hervorzurufen ist.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Eine neue Methode zur Messung der Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels und deren Beeinflussung durch Medikamente.

Von

Hermann Müller.

(Mit 5 Figuren und 8 Kurven.)

Der obenstehende Titel enthält die Voraussetzung, daß Mittel, die auf das Herz wirken, eventuell nicht gleichmäßig an beiden Kammern angreifen. Diese Voraussetzung scheint vorderhand aus anatomischen, entwicklungsgeschichtlichen und physiologischen Gründen nicht berechtigt; ist doch der histologische Bau des linken und rechten Herzens derselbe, läßt uns doch die enge Verfilzung der Muskelfasern der linken und rechten Kammer und ihre Entstehung aus dem gemeinsamen Herzschlauch das Herz als anatomische und entwicklungsgeschichtliche Einheit und der beinahe absolute Synchronismus der Herzkontraktionen des linken und rechten Ventrikels als physiologische Einheit auffassen. — Die praktische Erfahrung auf dem Gebiete der Digitalistherapie heißt uns aber immer wieder die erwähnte Voraussetzung machen; denn es scheint, daß wenigstens dieses Mittel auf den rechten Ventrikel nicht in gleicher Weise wirke wie auf den linken; ist es doch eine altbekannte Tatsache, daß Digitalis bei dekompensierten Mitralinsuffizienzen ausgezeichnet wirkt, während es öfters bei dekompensierten Mitralstenosen und oft auch bei Dekompensation infolge Emphysem, Bronchitis, pleuritischen Verwachsungen, Kyphoskoliose usw. versagt. Bei der Dekompensation bei Mitralinsuffizienz haben wir es aber neben der Insuffizienz der rechten Kammer auch mit Insuffizienz der linken Kammer zu tun, während bei den anderen genannten Insuffizienzen vorwiegend das rechte Herz allein betroffen sein dürfte. Als Beispiel für diesen Wirkungsmodus der Digitalistherapie führe ich die Zusammenstellung an, die Schrenk in der Krehlschen

Klinik (1) gemacht hat. Er fand unter anderem, daß von 17 reinen Mitralinsuffizienzen 15 gut auf Digitalis reagierten, während von 4 reinen Mitralstenosen nur 2 und von 4 Tricuspidalinsuffizienzen, darunter 3 mit Mitralfehlern kombiniert, keine durch Digitalis wesentlich gebessert wurde. Von zehn sekundären Herzinsuffizienzen infolge von Lungen- und Pleuraerkrankungen reagierten alle nicht auf Digitalis mit Ausnahme einer relativen Mitralinsuffizienz mit Pleuraschrumpfung. Zur Erklärung dieses Fehlschlagens der Digitalistherapie weist er auf die vorwiegend einseitige Herzinsuffizienz und die hepatische Stauung hin. Ernst v. Leyden (2) machte schon 1881 die gleichen Erfahrungen mit Digitalis wie Schrenk. Als Ursache beschuldigt er die Nichtwirksamkeit der Digitalis auf das rechte Herz. 1910 (3) empfiehlt er aus dem gleichen Grunde Digitalis nicht bei Herzinsuffizienz infolge Mitralstenose, Emphysem usw. anzuwenden. Andere Kliniker nehmen nicht die Unwirksamkeit der Digitalis auf das rechte Herz als Ursache für das Ausbleiben der Wirkung bei manchen Mitralstenosen usw. an, sondern sie halten das Fehlschlagen der Therapie durch mechanische Verhältnisse bedingt. So ist Potain (4) der Ansicht, daß Digitalis bei Mitralstenose immer kontraindiziert sei, weil das Herz bei derselben auf eine kleine Arbeitsleistung eingestellt sei und Digitalis dieselbe nur vergrößere. Einen ähnlichen schädlichen Mechanismus bei der Mitralstenose nimmt Broadbent (5) an. Er meint: Durch das verengte Mitralostium könne nur eine bestimmte, relativ kleine Blutmenge getrieben werden; werde nun der rechte Ventrikel durch Digitalis zu weiterer Tätigkeit angeregt, so verbrauche er seine Energie nur nutzlos gegenüber einem unüberwindlichen Hindernis. Rosenbach (6) sieht in der funktionellen Schwäche der rechten Kammer durch lange vorausgehende Kompensationsarbeit die Ursache der Versager der Digitalistherapie. Romberg (7) ist der gleichen Ansicht, indem er meint, daß bei Mitralstenosen, wenn sie wegen Dekompensation zur Behandlung kommen, der rechte Ventrikel gewöhnlich schon so hochgradig geschwächt ist, daß Digitalis in ihm nicht mehr »Reservekräfte mobil machen« kann. Später gibt uns Romberg (8) eine andere Erklärung an die Hand: Der Magen resorbiert keine Digitalis, die Resorption geschieht erst im Duodenum. Besteht nun bei hochgradiger Dekompensation Magen-Darmkatarrh und Leberschwellung infolge Blutstauung, so werden beide Momente der Resorption der Digitalis hinderlich sein. Diese Hindernisse sind aber besonders ausgeprägt bei rechtsseitiger Insuffizienz, und Digitalis kommt deshalb bei dieser nicht zur Wirkung. Ist die Stauung weniger stark, so wirkt Digi-

talis auch bei Insuffizienz des rechten Herzens. — Fränkel (9) vertritt den gleichen Standpunkt. Er teilt die Herzinsuffizienzen in solche mit allgemeiner, pulmonaler und hepatischer Stauung ein und findet, daß bei der pulmonalen und vor allem der allgemeinen Stauung, die auf Schwäche vorzüglich des linken Herzens beruhen, Digitalis ausgezeichnet wirke; während bei der hepatischen, die der Ausdruck der Schwäche des rechten Herzens ist, Digitalis meist versage und zwar infolge des Stauungskatarrhs und der gestörten Leberzirkulation, welche die Digitalisresorption verhindern. Fränkel umgeht deshalb diese Hindernisse, indem er in solchen Fällen von der oralen Digitalisverabreichung absieht und die von ihm angegebene intravenöse Strophanthinserienbehandlung empfiehlt.

Über die Fehlwirkung der Digitalis bei Krankheiten des rechten Herzens bestehen, wie wir gesehen haben, unter den Klinikern die verschiedensten Ansichten. Die einen raten von der Digitalis ab, weil sie überhaupt nutzlos sei; andere lassen uns die Digitalistherapie überhaupt kontraindiziert erscheinen; wieder andere, wie Fränkel, empfehlen uns bloß einen bestimmten Modus der Therapie als wirksam; die meisten Kliniker machen überhaupt keinen Unterschied in der Behandlung von Schwächezuständen des rechten und des linken Herzens, sondern mit dem Eintritt der Dekompensation ist für sie die Indikation zur Digitalistherapie absolut gestellt. So schreibt z. B. Penzoldt (10): »Ein wesentlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Arten von Klappenerkrankungen besteht zwar nicht, doch erschien mir bei Aortenfehlern, insbesondere Insuffizienz, die Besserung nicht so häufig und deutlich zu sein.« Der Mitralstenosen tut er keine Erwähnung.

Von experimenteller Seite hat man sich auch wenig um die Frage bekümmert. Die Arbeiten, die in Betracht kommen, schneiden ein ungleiches Verhalten der beiden Herzhälften gegenüber Digitalis nur im Verlaufe anderer Fragen an. Die wichtigste davon stammt von Openchowski (11). Er fand, daß, wenn man ein warmblütiges Herz herausschneidet und in physiologische Kochsalzlösung von 37° C legt, dasselbe mit seinem rechten Ventrikel länger als mit seinem linken schlägt und daß sich gerade umgekehrt mit Digitalin und Helleborein vergiftete Herzen verhalten. Er schloß daraus, daß diese Substanzen vor allem auf das linke Herz wirken. Als Vorsuchsobjekte verwendete er Katzen- und Kaninchenherzen. Er fand jedoch, daß auch das rechte Herz etwas länger als normal schlägt, was ihn annehmen läßt, daß die Mittel auch etwas auf das rechte Herz eingewirkt haben. Die vorzügliche Wirkung auf das

linke Herz glaubt er durch die beobachtete Verengerung der Arteria coronaria dextra zu erklären, welche die Einwirkung der Digitalis auf das rechte Herz fast vollständig verunmöglichen soll. Um über diesen Vorgang Bestimmtheit zu erlangen, wiederholte er seine Versuche an lebenden Hunden, Katzen und Kaninchen, denen er das Herz freilegte zur Besichtigung der Verhältnisse. Er beobachtete dann nach Digitalin und Helleboreingabe, daß das rechte Herz schneller, beinahe doppelt so schnell wie das linke, aber nicht kräftiger als zuvor, das linke Herz dagegen bedeutend langsamer und kräftiger schlug als sonst. Die linke Coronaria zeigte sich hierbei stark mit Blut gefüllt — Openchowski hatte den Eindruck, daß sie aktiv und nicht nur infolge der erhöhten Tätigkeit des linken Ventrikels, gedehnt sei —; die rechte Coronaria hingegen war nicht erweitert, sie schien Openchowski eher sogar verengt zu sein. Er bildet sich auf Grund dieser Beobachtungen die Ansicht, daß das verschiedene Verhalten der Coronariaarterien die Wirkung der Digitalis auf das rechte und linke Herz erkläre.

1911 benutzte Selenin (12) zur Aufschließung der elektrischen Vorgänge im Herzmuskel die pharmakologischen Agentien aus der Digitalisgruppe. Er nahm Elektrokardiogramme (= E.-K.) an morphinisierten Hunden auf, die er ösophago-anal in die Kette eines Einthofenschen Galvanometers einschloß. An seinen Kurven findet er nun Wellenformen, die er bald dem rechten, bald dem linken Ventrikel, bzw. der elektrischen Äußerung ihrer Arbeitsleistung, zuzuschreiben sich berechtigt hält. Wenn nun Selenin seine Kurven, die er nach Digitoxin und Digitalingaben erhält, untersucht, kommt er zu dem Schlusse, daß obige Substanzen »gerade eine elektive Wirkung auf die linke Herzkammer ausüben«. Gleiche Kurven wurden übrigens schon früher von Kraus und Nicolai (13) veröffentlicht, aber noch nicht in dieser Weise gedeutet. Bickel und Tsiwidis (14) prüften an Kaninchen bei ösophago-analer Ableitung den Einfluß von Dialysat Bürger (0,7—2,0 pro Kilogramm Tier) auf das E.-K. Sie fanden bei kleineren Dosen eine Tendenz zur Zackenvergrößerung, bei größeren zur Zackenverkleinerung. Während also Selenin von einer elektiven Wirkung auf das linke Herz spricht, beobachteten Bickel und Tsiwidis einen gleichmäßigen Einfluß auf das ganze Herz.

In den oben erwähnten Versuchen Openchowskis fällt uns die Beobachtung auf, daß der rechte Ventrikel beinahe doppelt so schnell geschlagen haben soll wie der linke, mit anderen Worten, daß die Erscheinung der Hemisystolie bestand und zwar hervorgerufen durch

Digitalin und Helleborein. Ebenfalls Hemisystolie nach Helleborein beobachtete Knoll (15 und 16) am Kaninchen und Schatiloff (17), ein Schüler Openchowskis, am lebenden Menschen nach Digitalis. Bei diesen Befunden muß ich etwas verweilen. Im Anfang haben wir vorausgesetzt, daß die beiden Herzhälften eine fast absolute physiologische Einheit bilden; nun stoßen wir auf eine Angabe, die geeignet ist, diesen Glauben uns zu nehmen. Neben der pharmakologischen Hemisystolie interessiert uns nun die Hemisystolie überhaupt als solche, denn sie ist der Ausdruck eines verschiedenen physiologischen Verhaltens der linken und rechten Kammer und die Sicherstellung ihres Vorkommens als physiologische oder pathologische Erscheinung macht uns ein pharmakologisch verschiedenes Verhalten noch mehr plausibel. Verfolgen wir die entsprechende Literatur, so finden wir zahlreiche klinische Arbeiten, unter denen diejenigen Ernst v. Leydens (18) durch Exaktheit der Beobachtung ausgezeichnet sind; lesen wir aber auch die vortrefflichen Entgegnungen, unter denen die von Riegel und Lachmann (19) zu erwähnen ist, dann gewinnen wir doch die Überzeugung, daß durch jene der Beweis der Hemisystolie gegenüber Bigemini, frustranen Kontraktionen und dergleichen nicht erbracht ist. Wenden wir uns den experimentellen Arbeiten zu, die durch Ausgießen der Coronariaarterien mit Wachsmasse (Panum (20)), durch Abklemmung derselben (Bezold (21), Samuelson (22), Cohnheim und v. Schulthess (23)), durch Asphyxie (Hofmokl (24), Lukianoff (25), Knoll (16)) oder durch Quetschen der einen Herzhälfte zwischen zwei Fingern (Welch (26)) Hemisystolie hervorriefen, so können auch sie kein Beweis sein für das Vorkommen der Hemisystolie als physiologische oder pathologische Erscheinung, denn sie demonstrieren uns nur die agonale Hemisystolie, welche, wie Hering hervorhebt, eine bekannte Erscheinung ist, und die zu sehen ich während meinen Versuchen hie und da Gelegenheit hatte. Erst eine neue Prüfungsmethode des Herzmuskels, nämlich die Elektrokardiographie bringt immer zahlreichere Argumente auf, die der Hemisystolie als physiologischem und pathologischem Vorgang Daseinsmöglichkeit verschaffen und die Annahme der absoluten physiologischen Einheit von Links und Rechts zu durchbrechen scheinen.

In der Elektrokardiographie neigt man nämlich immer mehr der Auffassung zu, daß dem linken und rechten Herzen besondere Wellenbilder entsprechen, indem Eppinger und Rothberger (27) zeigten, daß beim Durchschneiden des linken oder rechten Schenkels des His-Tawaraschen Reizleitungssystems Wellen von der

Form rechts- bzw. linksseitiger Extrasystolen auftreten, indem es Selenin gelang, durch Ableitung der Ströme von zwei Herzen Wellen vom linken und rechten Typus zur Interferrenz zu bringen und so ein normales E.-K. zu bekommen, und indem er, sowie auch Hoffmann (28), den Einkammertypus am absterbenden hemisystolischen Herzen darstellte. Solche Wellen vom Einkammertypus wurden auch schon früher, bevor man ihren Zusammenhang mit den elektrischen Erscheinungen der linken und rechten Kammer kannte, durch Kraus und Nicolai (13), ferner durch Nicolai und Rehfisch (29) veröffentlicht und zwar bei der elektrokardiographischen Aufnahme von Extrasystolen, die je vom linken oder rechten Herzen ausgingen. Gleiche Wellen gelang es dann diesen Autoren zur Anschauung zu bringen, indem sie an Hundeherzen die linke oder rechte Seite reizten. Mit der Identität der Einkammer E.-K. mit den E.-K. der Extrasystolen von links- bzw. rechtsseitigem Ursprung ist eine Dissoziation der linken und rechten Kammer in der Pathologie erwiesen. Hoffmann fand nun ferner, daß eine Längsdissoziation des Herzens überhaupt physiologisch sei, indem er »eine bedeutende Verspätung der Zacke, welche die Höhe der Systole der linken Kammer ausdrückt im Vergleich zu der entsprechenden Phase der rechten« konstatiert. Eiger (30) sah die Erklärung für diese Erscheinung in den verschieden langen Schenkeln des Reizleitungssystems, die ein früheres Eintreffen des Reizes in der rechten Kammer bedingen müssen. — Diese physiologische Längsdissoziation wurde übrigens schon früher beobachtet durch Frédéricq (31), Schmidt-Nielsen (32), Fauconnier (33) und Stassen (34); ferner durch Braun (35), der bei seinen kinematographischen Herzaufnahmen den Eindruck bekam, daß die rechte Kammer früher sich zu kontrahieren beginne und später in die Diastole übergehe als die linke.

Nachdem ich nun in Kürze die Arbeiten durchgegangen habe, die eine gewisse physiologische Selbständigkeit der linken und rechten Kammer dokumentieren und so die Wahrscheinlichkeit pharmakologischer Selbständigkeit erhöhen, und nachdem ich die Experimente von Openchowski und Selenin angeführt habe, die eine gewisse Selbständigkeit in pharmakologischer Hinsicht gegenüber der Digitalis bereits prätendieren, und nachdem ich der klinischen Ansichten Erwähnung getan, die teilweise auch ein pharmakologisch verschiedenes Verhalten von Links und Rechts annehmen, gehe ich zu meinen eigenen Versuchen über, die neben der Einwirkung von Digitalis auch Kampfer, Coffein, Adrenalin, Pituitrin und Physostigmin in ihrer Wirkung auf das rechte Herz untersuchen.

Die angewandte Methode beruht auf einigen Arbeiten von Cloetta (36, 37, 38). Sie gestattet die Funktion des rechten Herzens am lebenden Tiere zu prüfen, was diesen Versuchen den Vorteil gibt vor denen Openchowskis, dessen Resultate am ausgeschnittenen Säugetierherzen abgelesen wurden. Die Versuchsanordnung geht darauf aus, die Leistung des rechten Herzens am Drucke einer Arteria pulmonalis zu messen, wie diejenige des linken Herzens in der Carotis gemessen wird. Dazu mußte aber eine besondere Versuchsanordnung geschaffen werden, denn es ist bekannt, daß der Druck in einer Pulmonalis sehr wenig beeinflußbar ist, indem, wie Lichtheim (39) nachgewiesen hat, die Lungengefäße eine abnorm große Dehnungsfähigkeit besitzen, die es ihnen gestattet, bei Mehrarbeit des rechten Herzens bedeutend größere Mengen Blutes ohne Drucksteigerung aufzunehmen, weshalb der Druck in der Pulmonalis nicht als Maßstab für die Arbeit des rechten Herzens gelten kann. Wenn man die Leistungen des rechten Herzens dennoch an einer Arteria pulmonalis messen will, gilt es in der Gefäßweite der Lungenarterien konstante Verhältnisse zu schaffen. Dies ist nun, wie Cloetta in den erwähnten Arbeiten ausführlich bewiesen hat, möglich durch Fixierung der Lungen in bestimmter, konstanter Inspirationsstellung, indem jeder Blähungsgröße der Lunge eine bestimmte Gefäßweite der Lungengefäße und eine bestimmte Durchströmungsgröße entspricht. Zum genaueren Verständnis dieser Tatsachen will ich in Kürze den Gedankengang, den Cloetta bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen anstellte, wiedergeben.

Er beobachtete bei der von ihm angegebenen Lungenplethysmographie, daß die durch Über- oder Unterdruck vollgeblähte Lunge blaß ist und nur sehr geringe Pulsation zeigt, während die kollabierte Lunge tiefrot aussah und starke Pulsausschläge gab. Aus diesen Beobachtungen schloß er entgegen der damals herrschenden Ansicht, daß die Lunge im Exspirium besser durchblutet sei als auf der Höhe des Inspiriums. Zum Beweise seiner Anschauung verwendete er, nachdem die schon bekannte Methode der Bestimmung des Blutgehaltes der Lunge im In- und Exspirium sich als unbrauchbar erwiesen hatte, die funktionelle Methode. Er sagte sich, wenn durch Lungenblähung die Lungengefäße verengt werden, dann wird durch dieselben weniger Blut fließen und das linke Herz wird genötigt sein mit einem geringeren Blutquantum zu arbeiten. Die Versuche bestätigten die Annahme. Jede Überdrucksteigerung zum Zwecke der Lungenblähung hatte eine entsprechende Carotisdrucksenkung zur Folge. In gleichem Sinne sprach auch die Injektion

von Ringerlösung in die Vena jugularis. Bei der geblähten Lunge mit ihren engen Gefäßen machte sich die Injektion in der Carotis höchstens durch eine niedere, langgezogene Welle bemerkbar, indem die Lösung nur mit Mühe durch den kleinen Kreislauf gepumpt werden konnte, während bei der kollabierten Lunge mit ihren weiten, dehnungsfähigen Gefäßen die Passage frei war und sich die Injektion durch eine schnell ansteigende, ziemlich hohe Welle in der Carotis ausprägte. Als letzter und wichtigster Beweis wurde der Druck in der Pulmonalis gemessen und, wie vorauszusehen war, stieg derselbe bei dem durch Blähung der Lunge gesetzten Widerstand an. Bei allen diesen Versuchen zeigte es sich, daß die Streckung und Verengerung der Lungengefäße erst etwa vom ersten Drittel der vollen Inspirationsgröße an stattfindet, dann aber proportional dieser und dem angewandten Über- oder Unterdruck zunimmt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß wir durch Überdruckatmung die Gefäße des kleinen Kreislaufes beliebig dehnen und verengern können, wodurch uns die Möglichkeit gegeben ist im kleinen Kreislauf einen Widerstand frei zu wählender Größe einzusetzen. Ferner ergibt sich aus ihnen, daß wir am Pulmonalisdruck die Kraftanstrengung des rechten Ventrikels gegenüber diesem Widerstand direkt messen können, während indirekt die Leistung des rechten Herzens am Carotisdruck abzulesen ist, indem dieser ceteris paribus abhängig ist von der vom rechten Herzen gegen den Widerstand des kleinen Kreislaufs zu ihm hinüber ausgepumpten Blutmenge. Meine Versuchsanordnung war darum folgendermaßen:

An mit Urethan narkotisierten Kaninchen wurde eine doppelläufige Trachealkanüle eingeführt und diese mit einem Wassermanometer und einer Sauerstoffbombe verbunden. Die Carotis wurde mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt und die linke Arteria pulmonalis mit einem Wassermanometer mit Paraffinschwimmer, nachdem zuvor die linke Thoraxhälfte reseziert und die linke Lunge nahe am Hilus abgebunden worden war. Das Sauerstoff-, das Pulmonalis- und das Carotismanometer waren alle mit Schreibern versehen, welche die Druckschwankungen senkrecht und in absoluten Werten auf der Kymographiontrommel aufzeichneten. Um das Tier wurde ein elektrischer Thermophor gelegt, um demselben eine gleichmäßige Wärme zu erhalten. Neben den Drucksteigerungen zu Versuchszwecken wurde der O_2-Druck in den Pausen des öfteren rhythmisch gesteigert, um etwaig angehäufte Kohlensäure aus den Lungen durch die Ablaufkanüle herauszudrängen. Hier sei noch hervorgehoben, daß stets die ganze Lunge unter erhöhten Druck gesetzt

werden muß, oder daß, wenn wir den Druck nur auf eine Lunge wirken lassen, wie in unseren Versuchen, wo wir die eine Pulmonalis zur Druckmessung brauchen, die andere Lunge abgebunden werden muß, sonst kommt die Lichtheimsche Erfahrung zur Geltung, daß die Drosselung des Kreislaufs einer Lunge von keiner Bedeutung für den Pulmonalisdruck ist, indem sich die weiten Gefäße der anderen Lunge vikariierend einer vermehrten Blutbeförderung ohne Drucksteigerung vollkommen anpassen können.

Aus den Arbeiten Cloettas haben wir erfahren, daß, wenn wir den O_2-Überdruck ansteigen lassen, der Pulmonalisdruck parallel mit der Überdrucksteigerung anwächst, und der Carotisdruck entsprechend sinkt. Folgendes Schema veranschauliche eine Drucksteigerung, die uns als Normalversuch diene.

Schema 1 (Normalversuch).

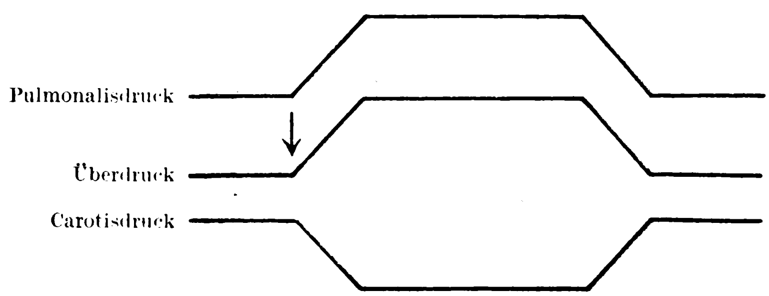


Fig. 1. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdrucksteigerung.

Verabreiche ich nun ein Medikament, welches fördernd auf die Tätigkeit des rechten Ventrikels wirkt und wiederhole genau den

Schema 2 (Versuch nach Medikamentengabe).

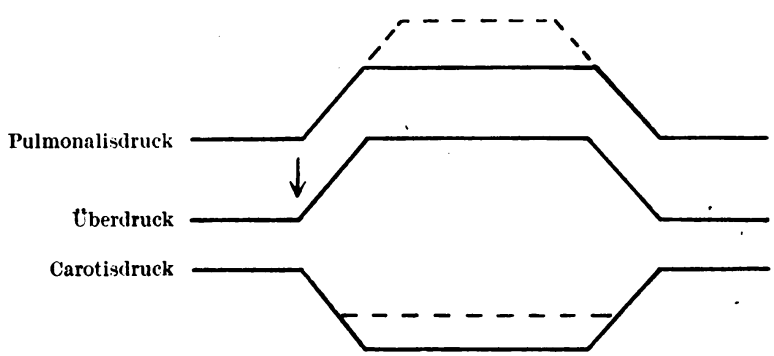


Fig. 2. Nichtpunktierte Kurve = Normalkurve. Punktierte Kurve = Änderung des Kurvenverlaufs nach Medikamentengabe. Der Pfeil markiert den Beginn der O_2-Drucksteigerung.

gleichen Versuch, dann muß bei einer gleichhohen O_2-Drucksteigerung — infolge der vermehrten Leistung des rechten Herzens — der Pulmonalisdruck höher ansteigen und der Carotisdruck weniger tief sinken als im Normalversuch, was in Schema 2 zur Darstellung kommt.

Umgekehrt kommen bei ungünstiger Wirkung des gegebenen Medikamentes die punktierten Linien unter die Normalkurve zu liegen.

Als Variation einer fördernden Wirkung des Arzneimittels auf das rechte Herz kommen ferner noch Schema 3 und 4 in Betracht.

Schema 3.

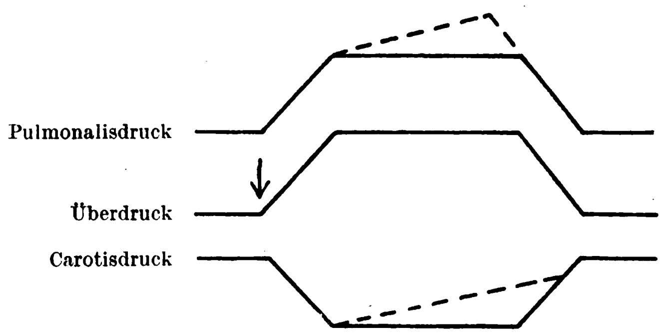


Fig. 3.

Schema 4.

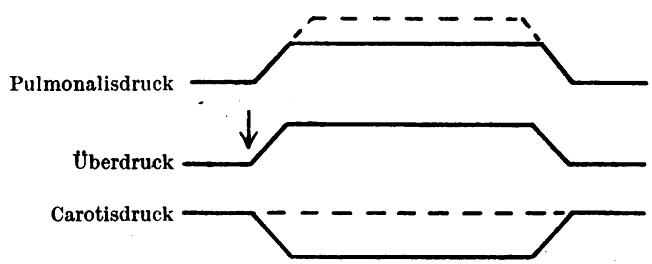


Fig. 4.

Im Versuch 3 macht das Medikament erst im Verlaufe der Überdrucksteigerung, nachdem diese ihre Höhe bereits erklommen, seine Wirkung geltend; im Versuch 4 gelingt es dem rechten Ventrikel nach Gabe des Medikamentes den extra niedergehaltenen O_2-Druckzuwachs vollständig zu kompensieren, so daß der Carotisdruck gar keine Änderung erfährt, während ohne Medikamentengabe die Kompensation noch nicht vollständig war. Der Kurvenverlauf bei negativer Wirkung des Medikamentes läßt sich leicht denken.

Aus diesen Schemata geht hervor, wie ich die Kurven beurteile. Um genaue Resultate zu bekommen, wurden in jedem Druckversuch die Höhen der Kurven mit Maßstab und Zirkel ermittelt und zwar an allen jenen Stellen, wie sie in Schema 5 mit Kreuz versehen sind.

Schema 5.

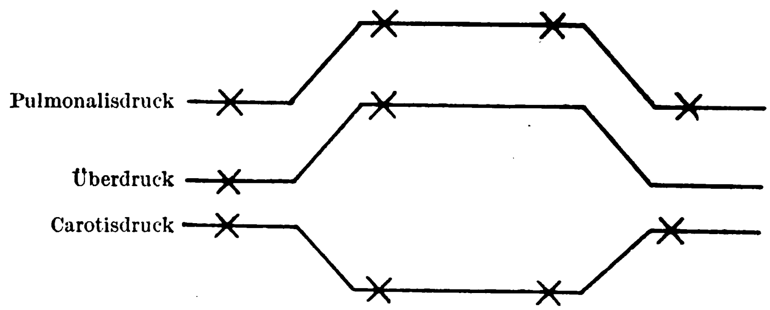


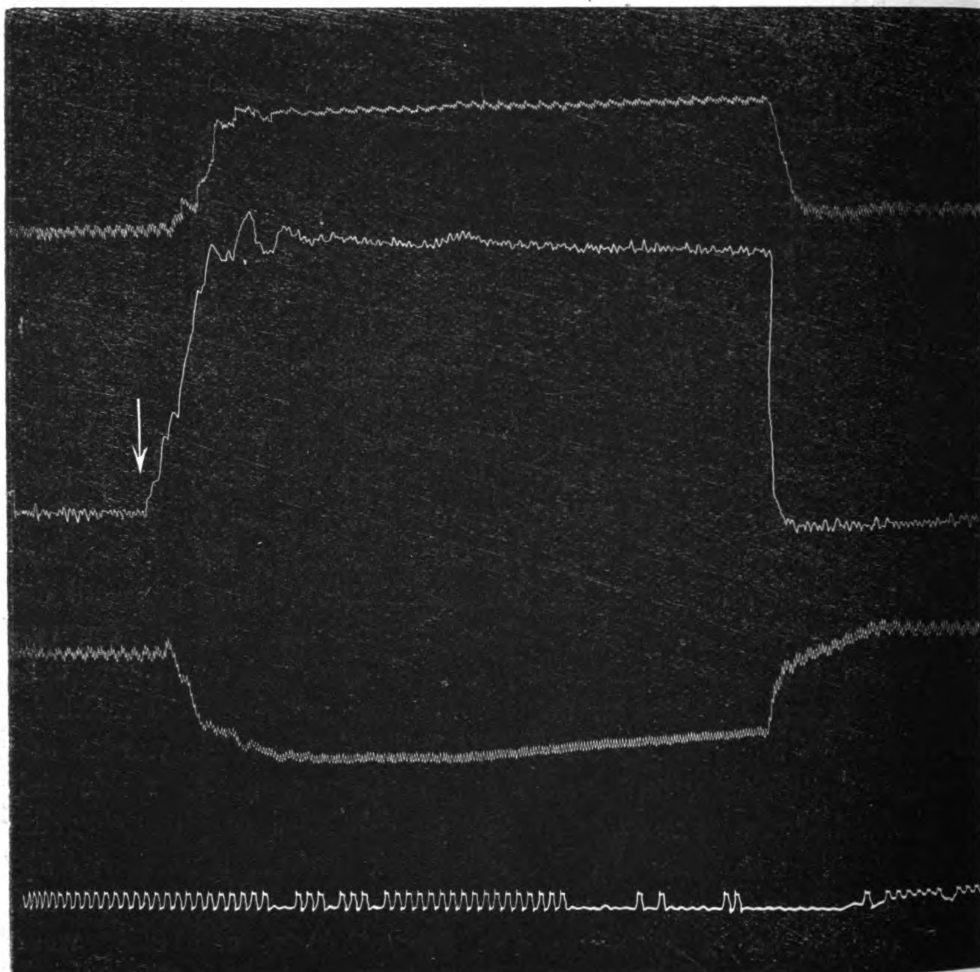
Fig. 5. × Ausmessungspunkte.

Um den Versuchen ihren Wert zu erhalten, war es notwendig, darauf zu achten, daß der Pulmonalis- und der Carotisdruck nach der Drucksteigerung des Normalversuches wieder ihre frühere Höhe erreichten, denn dies allein ist uns Garantie dafür, daß die Verhältnisse im großen Kreislauf im übrigen konstante sind und daß der rechte Ventrikel nicht funktionell geschädigt worden ist. Um verwendbare Kurven zu bekommen, galt es auch bei den Überdrucksteigerungen auf einiges zu achten. Die zu ersteigende Druckhöhe mußte, wenn möglich, jeweils in gleichen Zeiten erreicht werden und der Druck gleichlang auf der Höhe gehalten werden. Es zeigte sich nämlich, daß ein zu rascher Anstieg an das Herz zu plötzlich seine Anforderungen stellte und der Carotisdruck deshalb abnorm tief abfiel, während ein zu langsamer dem Herzen übermäßig Zeit ließ sich an die neuen Anforderungen zu gewöhnen und daß, wenn der Druck allzulang auf der Höhe gehalten wurde, das Herz gegenüber dem gesetzten Widerstand erlahmte und der Carotisdruck sank oder es sich schließlich an die vermehrte Arbeit gewöhnte und der Carotisdruck anstieg. Als Basis, von der aus die Überdrucksteigerungen vorgenommen wurden, diente ein Überdruck von 3 cm Wasser. Hiermit war das erste Drittel der vollen inspiratorischen Blähung überschritten und hiermit der Punkt, von dem an nach den Untersuchungen von Cloetta die Streckung und Verengerung der Lungengefäße beginnt.

Digitalis.

Zur Erläuterung ihrer Wirkung auf das rechte Herz lasse ich gleich einen Versuch folgen (Kurve 1 und 2).

Wir sehen wie der Pulmonalisdruck nach Arzneigabe (Kurve 2) höher ansteigt bei der gleichen Drucksteigerung, als ohne Arznei-

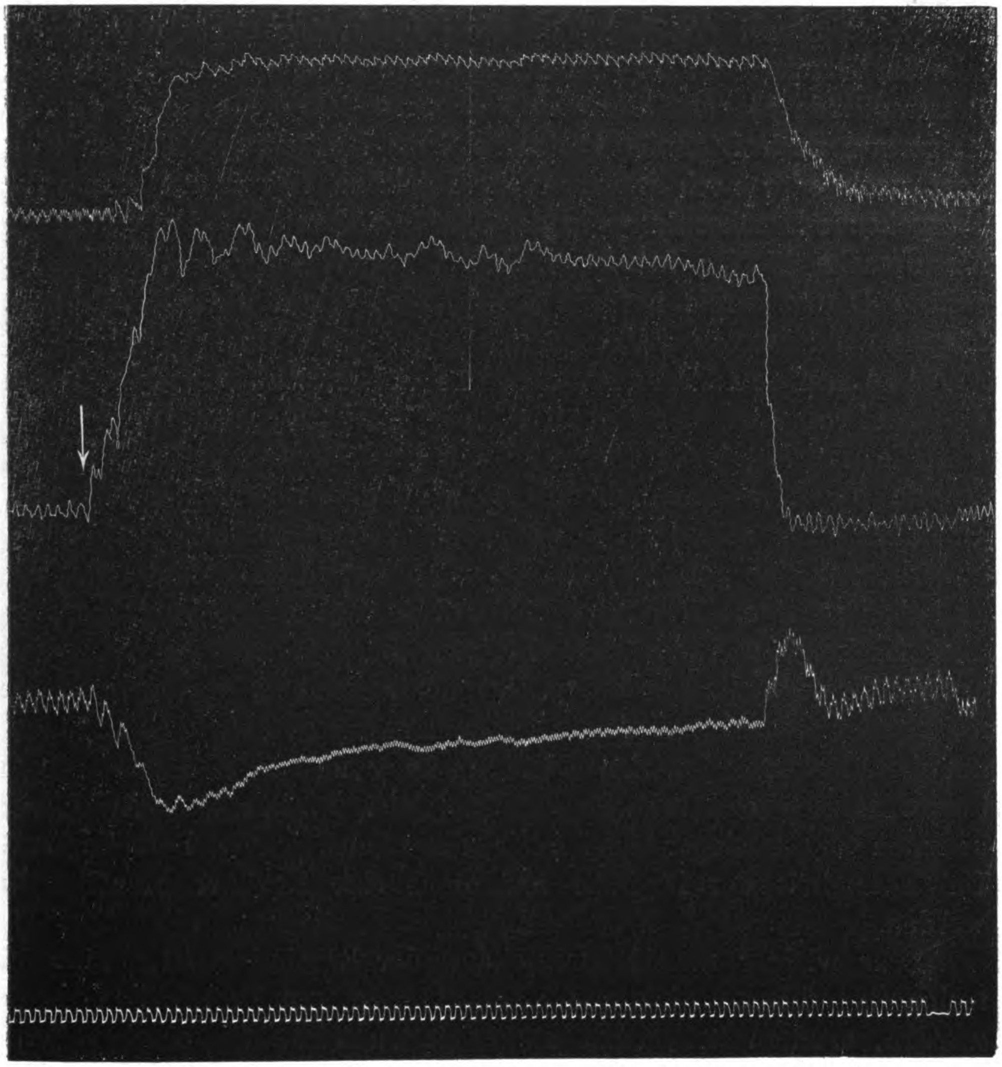


Kurve 1. Normalversuch des Kaninchens vom 12. XII. 1916. Gewicht 2400 g. Urethannarkose. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden (hat schlecht funktioniert). Der Pfeil markiert den Beginn der Überdruckerhöhung von 3 auf 9 cm Wasser.

gabe (Kurve 1). Als Resultat dieser vermehrten Arbeit des rechten Ventrikels ergibt sich ein stärkerer Zufluß zum linken Ventrikel und deshalb ein geringeres Sinken des Carotisdruckes und die Tendenz desselben zum Wiederanstieg noch während der Lungenblähung. Die tonisierende Wirkung der Digitalis auf den linken Ventrikel kommt

hierfür nicht in Betracht, da ja demselben während der Blähung eine geringere Arbeit zufällt als normal.

Aus dem Ergebnis des Versuches dürfen wir eine erhöhte Tätigkeit des rechten Herzens nach Digitalis ableiten. Gleiche Resultate



Kurve 2. Digitalisversuch des Kaninchens vom 12. XII. 1916. 3 Minuten vorher intravenöse Verabreichung von 2,0 ccm Infus. fol. digit. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdruckerhöhung von 3 auf 9 cm Wasser.

erhielt ich bei sieben Versuchstieren, bei denen Digitalis an erster Stelle angewandt wurde, während bei elf Versuchen, in denen die Digitalis an zweiter Stelle verabreicht wurde, dreimal keine Wirkung beobachtet werden konnte.

Verwendet wurden Digalen, Digifolin und Infus fol. digit. (3%). Von den beiden ersten wurden jeweils 1½ ccm intravenös gegeben, vom dritten 2 ccm. Aus meinen Versuchen läßt sich kein Unterschied in der Wirkung dieser drei Mittel auf das rechte Herz ablesen.

Nebenbei sei erwähnt, daß die Pulsverlangsamung nach Digitalis im Durchschnitt 10—20 Schläge pro Minute betrug, daß die Pulsamplitude nie auffällig sich änderte und daß die Carotisdrucksteigerung nach Digitalis höchstens 1 cm Hg betrug. Ferner trat kurz nach oder noch während der Injektion fast immer eine vorübergehende Drucksenkung in der Carotis auf von 0,8 bis 1,5 cm Hg. Als Ursache hierfür kommt vielleicht der vom Splanchnikus ausgelöste Depressorreiz auf die Hautgefäße, wie ihn Gottlieb und Magnus nachwiesen, in Betracht.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß die Tätigkeit des rechten Herzens durch Digitalis angeregt wird.

Die regulatorische Sperrung der rechten Coronaria, wie sie Openchowski annimmt, kann also nicht eine vollständige sein. Er gibt auch schon selber an, daß bei seinen herausgeschnittenen Warmblüterherzen eine geringe Wirkung auf das rechte Herz stattgefunden zu haben scheine. Bickel und Tsividis finden eine Vergrößerung aller Zacken des E.-K. nach Dialysat Bürger; während Selenin nur die Zacken, die der linken Kammer angehören, sich vergrößern sieht. Dies läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß, weil Digitalis auf den Herzmuskel wirkt, seine Wirkung an dem viel massigeren linken Herzen elektrokardiographisch viel stärker zum Ausdruck kommen muß; sicher darf aber nicht aus jenem Befunde auf Unwirksamkeit der Digitalis auf die rechte Kammer geschlossen werden.

Sehr wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse ist, daß alle meine Experimente nicht am normalen rechten Ventrikel gemacht wurden, sondern bei einem narkotisierten Tier, das eine größere Operation durchgemacht und an dessen rechten Ventrikel erhöhte Anforderungen gestellt wurden.

Insofern sich meine Kaninchenversuche auf den Menschen übertragen lassen, geben sie uns die Indikation auch bei Insuffizienzen vorwiegend des rechten Herzens Digitalis zu verwenden, nur wäre bei Leberstauung eventuell die orale Therapie im Sinne Fränkels durch die intravenöse zu ersetzen, um Digitalis überhaupt zur Wirkung kommen zu lassen.

Kampfer.

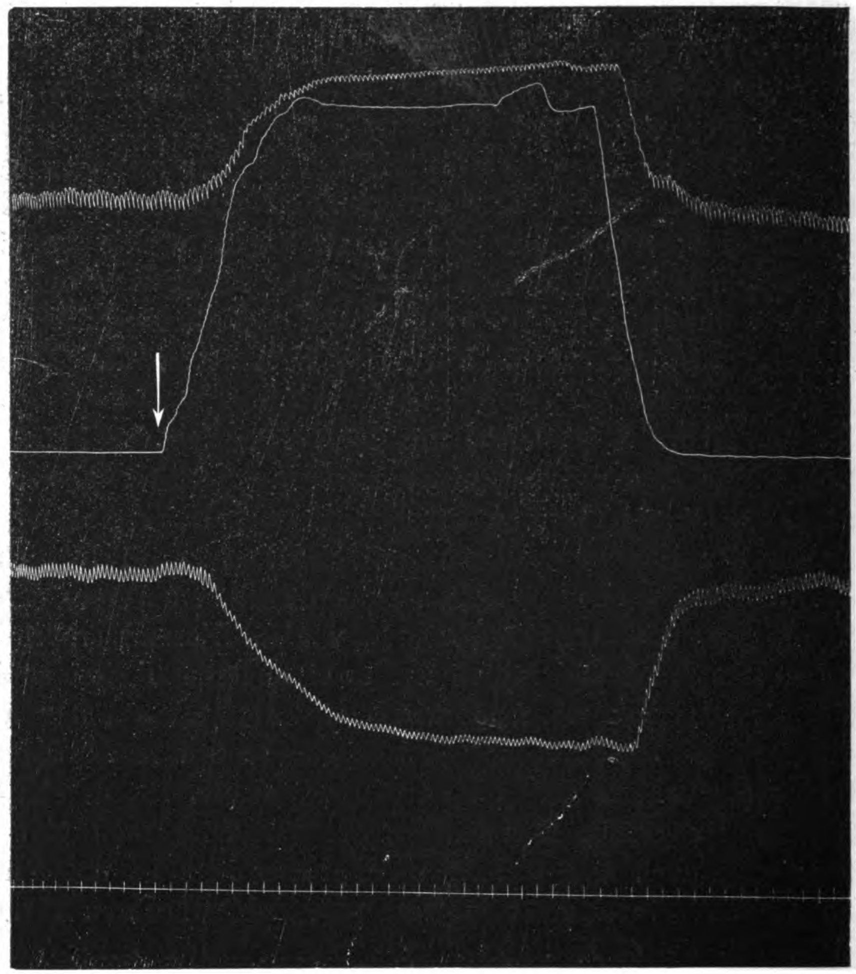
Beim Kampfer scheint das Studium der Wirkung desselben speziell auf das rechte Herz beinahe verfrüht, da die Ansichten über seine Wirkung auf das Herz als Ganzes noch auseinander gehen. So fanden anregende Wirkung auf das Säugetierherz Pellacani (40), Maki (41), Gottlieb (42), Hildebrandt (43), Böhme (44), Seligmann (45) und Klemperer (46); während Wiedemann (47), Stockmann (48), Husemann (49), Heubner (50) und Winterberg (51) eine solche nicht sahen. Gottlieb meint, daß Kampfer wenigsten am pathologisch veränderten Herzen günstig wirke.

Nach meinen Versuchen wirkte Kampfer auf das rechte Herz anregend. In fünf Versuchen wirkte Kampfer an erster Stelle gegeben positiv; an zweiter Stelle verabreicht wirkte er einmal positiv, zweimal blieb er indifferent. Verabreicht wurden jeweils 2 ccm einer durch Schütteln gesättigten Kampferkochsalzlösung und zwar intravenös. Kurve 3 und 4 demonstrieren die Kampferwirkung.

In der Kurve 4 ist leicht der höhere Anstieg des Pulmonalisdruckes während der Überdrucksteigerung gegenüber Kurve 3 zu sehen. Dies spricht für eine vermehrte Tätigkeit des rechten Herzens nach der Kampfergabe. Das linke Herz erhält folglich aus dem kleinen Kreislauf mehr Blut, dennoch fällt in unserem Versuche der Carotisdruck ebensotief (1,5 cm), wie im Normalversuch während der Überdrucksteigerung. Bei zwei anderen Tieren sank sogar der Carotisdruck während des Kampferversuches tiefer als im Normalversuch. Die Erklärung hierfür müssen wir in der Kampfergefäßwirkung suchen. Durch Winterberg wissen wir, daß Kampfer die Gefäße des großen Kreislaufs erweitert. Dies muß eine Blutdrucksenkung nach sich ziehen, welche aber in allen unseren Versuchen bis auf einen nicht eintrat, was sich nur durch vermehrte Tätigkeit des durch Kampfer angeregten linken Herzens erklären läßt. Bekommt nun das linke Herz während einer Überdrucksteigerung weniger Blut, so reicht letzteres, trotz der gesteigerten Tätigkeit des linken Herzens, unter Umständen nicht ganz aus, den Blutdruck bei der jetzigen Weite der Gefäße des großen Kreislaufs auf dem gleichen Niveau zu halten wie vor der Kampfergabe.

Liebmann (52) beobachtete nun in seinen Versuchen ein Sinken des Druckes im rechten Ventrikel nach Kampfergabe, das er mit Recht nicht auf Schädigung des Herzmuskels, sondern allein auf die von ihm gleichzeitig nachgewiesene Lungengefäßerweiterung zurückführt. In meinen Versuchen steht nun die Lunge konstant unter

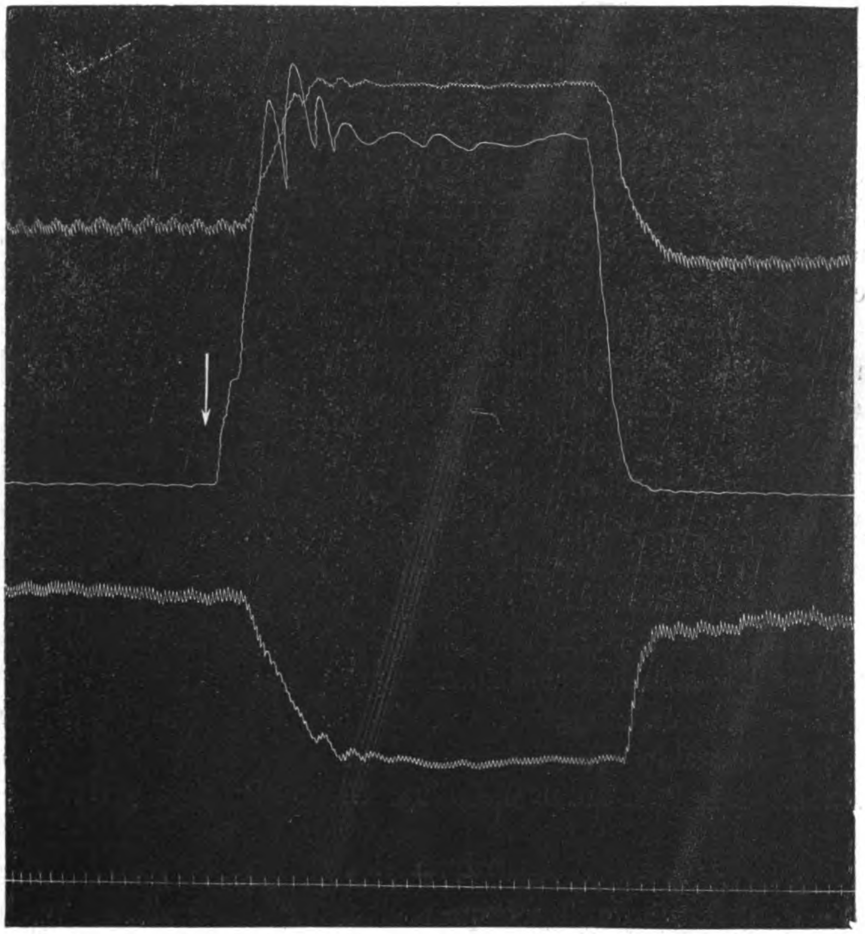
einem Überdruck von 3 cm Wasser und wird bei der Drucksteigerung noch weiter gedehnt. Bei solcher Dehnung sind, wie erwähnt, die Lungengefäße stark gestreckt und verengt, so daß gegenüber diesen mechanischen Einflüssen die dilatierende Kampfergefäßwirkung nicht mehr oder wenigstens nicht mehr in gleichem Maße zur Gel-



Kurve 3. Normalversuch des Kaninchens vom 19. XII. 1916. Gewicht 1800 g. Urethannarkose. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdruckerhöhung von 3 auf 9 cm Wasser.

tung kommen kann; wir können deshalb an der Pulmonalis bei meiner Versuchsanordnung fast eine reine Kampferwirkung auf das Herz ablesen. Hierdurch erklärt sich der Widerspruch zwischen meiner Pulmonalisdrucksteigerung nach Kampfer und der Drucksenkung im rechten Ventrikel in den Versuchen von Liebmann.

Wenn nun Liebmann in der von ihm nachgewiesenen Erweiterung der Lungengefäße nach Kampfer dessen günstige Wirkung bei der Lungentuberkulose, wie sie von Alexander (53), Nienhaus (54), Volland (55) usw. gefunden wurde, vermutet, so würde ich daneben noch die leicht anregende Wirkung des Kampfers auf



Kurve 4. Kampferversuch des Kaninchens vom 19. XII. 1916. 3 Minuten zuvor wurden 2,0 ccm gesättigte Kampferkochsalzlösung intravenös gegeben. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdruckerhöhung von 3 auf 9 cm Wasser.

das rechte Herz verantwortlich machen, die ja ebenfalls im Sinne einer besseren Durchblutung der Lungen wirken muß.

Coffein.

Die Bedeutung des Coffeins als Kreislaufmittel beruht in seiner Anregung des Vasomotorenzentrums. Beim alleinigen Angriff am

Herzen wirkt es wahrscheinlich eher schädlich. Es erhöht die Neigung des Herzmuskels zu systolischer Stellung, wodurch die Diastole eher geschädigt wird, während die absolute Kraft der Systole eher größer wird (Maki (41), Dreser (56)). Ferner erzeugt es bei direkter Einwirkung Herzbeschleunigung (Johannson (57)), während es bei intakten Herznerven durch zentrale Vagusreizung anfänglich zu Pulsverlangsamung führt.

In meinen Versuchen zeigte Coffein eine unbestimmte Wirkung auf das rechte Herz. Ein einziger Versuch fiel deutlich positiv aus, während bei sechs anderen Tieren und bei Verabreichung an erster Stelle dreimal eine ganz schwache positive und dreimal eine schwache negative Wirkung auf die Tätigkeit des rechten Herzens sich ausmessen ließ. Bei Verabreichung an zweiter Stelle bei fünf weiteren Tieren bestand eher eine Neigung zu positivem Erfolg.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß Coffein von unbestimmter Wirkung ist auf die Tätigkeit des rechten Herzens, daß es aber eher noch zu günstiger als zu ungünstiger Wirkung neigt.

In einem Versuche wurde Coffeinum natrium benzoicum 0,03 g verabreicht, in allen übrigen 0,2 ccm einer 5 %igen Lösung von reinem Coffein. Ein Unterschied zwischen der Wirkung der beiden Stoffe wurde nicht beobachtet.

Kurz nach der intravenösen Coffeingabe stellte sich fast jedesmal eine vorübergehende Drucksenkung ein von durchschnittlich 1 cm Hg; nachher stieg der Carotisdruck wieder an, um für den Rest des Versuches 0,5—1 cm Hg über dem Ausgangsniveau sich zu halten. Der Puls nahm meist um 10—20 Schläge pro Minute zu.

Adrenalin.

Verwendet wurde das Suprareninum syntheticum. Wie früher auseinandergesetzt wurde, handelt es sich darum, vor und nach der Überdrucksteigerung ein gleich hohes Blutdruckniveau bei Carotis und Pulmonalis zu haben; ferner muß das Medikament vor, während und nach der Drucksteigerung stets mit der gleichen Intensität auf das Herz wirken. Diese beiden Voraussetzungen werden beim Adrenalin nur durch eine konstante Zufuhr des Mittels erhalten. Das Suprarenin wurde in einer Verdünnung von 1 : 40000 verwendet. Während der Versuche wurde der Zufluß in die Vene so geregelt, daß im Durchschnitt ein Verbrauch von 1 ccm pro Minute resultierte. Diese Dosis vermag annähernd einen maximalen Adrenalineffekt hervorzurufen, denn, wie sich später zeigte, konnte durch voll-

ständige Abklemmung der Aorta der Blutdruck kaum höher gesteigert werden.

Es zeigte sich nun in den ersten Versuchen, daß während der Drucksteigerung der Carotisdruck auffällig tief fiel. Da nun von Adrenalin keine ungünstige Wirkung auf das rechte Herz zu erwarten war — Verstärkung der Herztätigkeit beobachteten: Gottlieb (58) Oliver und Schäfer (59), Hedbom (60), Braun (61), Cleghorn (62), Mayer (63) und Bürgi und Traczewski (64); ungünstige Wirkung: Holzbach (65), Paul Trendelenburg (66) und Tigerstedt und Airila (67) — und da die Pulmonalis in einigen Fällen für eine günstige Beeinflussung der Tätigkeit des rechten Herzens sprach, vermutete ich, daß der tiefe Abfall nur relativ, d. h. durch den hohen Anfangswert des Carotisdruckes bedingt sei, und rechnete deshalb die Drucksenkungshöhen relativ zur übrigen Blutdruckhöhe aus. Die erhaltenen Zahlen lieferten jedoch noch kein eindeutiges Resultat. Ich machte darum weitere Versuche, in denen zuerst unter Adrenalin der Druckversuch ausgeführt wurde und nach Verschwinden der Adrenalinwirkung durch partielle Kompression der Aorta thoracica der Carotisdruck auf die gleiche Höhe wie bei Adrenalin gebracht wurde, worauf dann ebenfalls der Überdruck gesteigert wurde. Es war so möglich zu beurteilen, was im Adrenalinversuch bloß durch den hohen Druck im großen Kreislauf und was durch Adrenalinherzwirkung bedingt war. Außerdem wandte ich noch zwei andere Methoden an, um die Blutdruckkomponente bei der Adrenalinwirkung auszuschalten und mir so ein Bild zu verschaffen von der Adrenalinherzwirkung. Das eine Mal wurde im Adrenalinversuch der Blutdruck durch Aderlaß aus einer Arteria femoralis auf seine normale Höhe heruntergebracht, d. h. das Blutvolumen entsprechend der Gefäßweite reduziert; das andere Mal wurde während des ganzen Versuches die Aorta thoracica abgeklemmt — ich bezweckte hierdurch das Abdominalgebiet, den Hauptort der Adrenalingefäßwirkung auszuschalten — dann die Überdrucksteigerung zuerst ohne Adrenalin, hierauf unter Adrenalinwirkung gemacht.

Alle diese Methoden ergaben nun, daß Adrenalin bald deutlich fördernd auf die Tätigkeit des rechten Herzens wirkt (bei zehn Tieren), daß es bald ausgesprochen hemmend wirkt (bei sechs Tieren) oder daß es ohne Wirkung bleibt (bei zwei Tieren).

Pituitrin.

Die Blutdruck steigernde Wirkung des Pituitrin ist seit Oliver und Schäfer (59) bekannt. Anders verhält es sich mit der Herz-

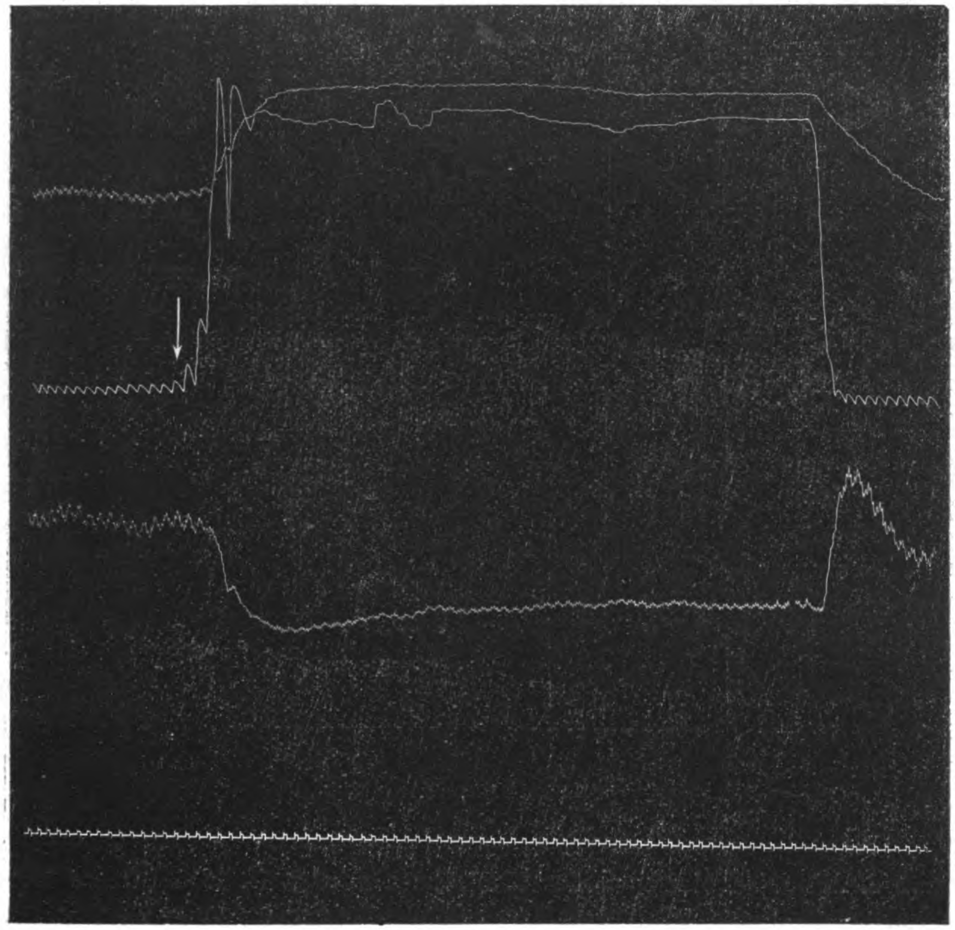
wirkung, über die verschiedene Ansichten bestehen, die durch neuere Arbeiten eher zu ungünstiger Herzwirkung neigen. Verstärkung und Verlangsamung am isolierten Herzen fanden Hedbom (68), Allen (69), Cleghorn (70), Hering (71), Rabe (72), Einis (73), Werschinin (74)[1]; gleich günstige Wirkung am Herzen in situ Oliver und Schäfer (59), de Cyon (75), Carraro (76), de Bonis (77), Falta (78) und Howell (79). Pankow (80) beobachtete einen »mehr oder minder tiefen, oft pulslosen Abfall und darauf folgenden, durch große, schlaffe Pulse gekennzeichneten Anstieg der Kurve«. Da nach Vagusdurchschneidung und ebenso nach Atropin der Verlauf der Kurve derselbe ist, meint Pankow, daß die Annahme naheliege, die am Anfang stattfindende Blutdrucksenkung beruhe auf einer direkten, schädlichen Herzwirkung. Einis (73) widerlegt vorderhand diese Ansicht, indem er zeigt, daß die anfängliche Blutdrucksenkung durch das Chloreton, das dem Pituitrin von Parke-Davis beigemengt ist, erzeugt wird. Tigerstedt und Airila (67) gelang es jedoch dann durch Messungen an einer Stromuhr, die sie in die Aorta ascendens einführten, nachzuweisen, daß nach Pituitrin das Minutenschlagvolumen abnimmt. Sie schreiben deshalb Pituitrin eine ungünstige Wirkung auf die Herztätigkeit zu. Gleichsinnig fielen auch die Versuche von Helene Börner (81) aus, indem sie eine Verkleinerung der Ausschläge des Herzplethysmogramms fand, während der Puls oft gleich schnell bleibt. Sie macht das geringe Minutenschlagvolumen verantwortlich für die von Kepinow (82) zuerst nachgewiesene Steigerung der Adrenalinwirkung durch Pituitrin, indem sie der Meinung ist, daß bei der geringeren Durchströmungsgröße und bei der gleich großen Adrenalingabe das Blut pro Mengeneinheit mehr Adrenalin erhält und deshalb dieses eine stärkere Wirkung entfalten kann.

Bei meinen Versuchen fand ich bei vier Tieren eine ausgesprochen ungünstige Beinflussung des rechten Herzens, während bei einem Tier eine Wirkung nicht eintrat.

Verwendet wurde zweimal Pituitrin Parke-Davis und dreimal Pituglandol Hoffmann-La Roche. Von ersterem entspricht 0,5 ccm (neue Packung), von letzterem 1,0 ccm 0,1 g frischem Drüsenextrakt des infundibularen Teiles der Hypophyse. Es wurde entsprechend von ersterem Präparat jeweils 0,5 ccm, von letzterem 1,0 ccm intravenös appliziert. Zur Erläuterung der Pituitrinwirkung dienen die Kurven 5 und 6. Wir sehen wie in Kurve 6 während der Über-

1) Sieht die Wirkung als von der Peripherie ausgelöst an.

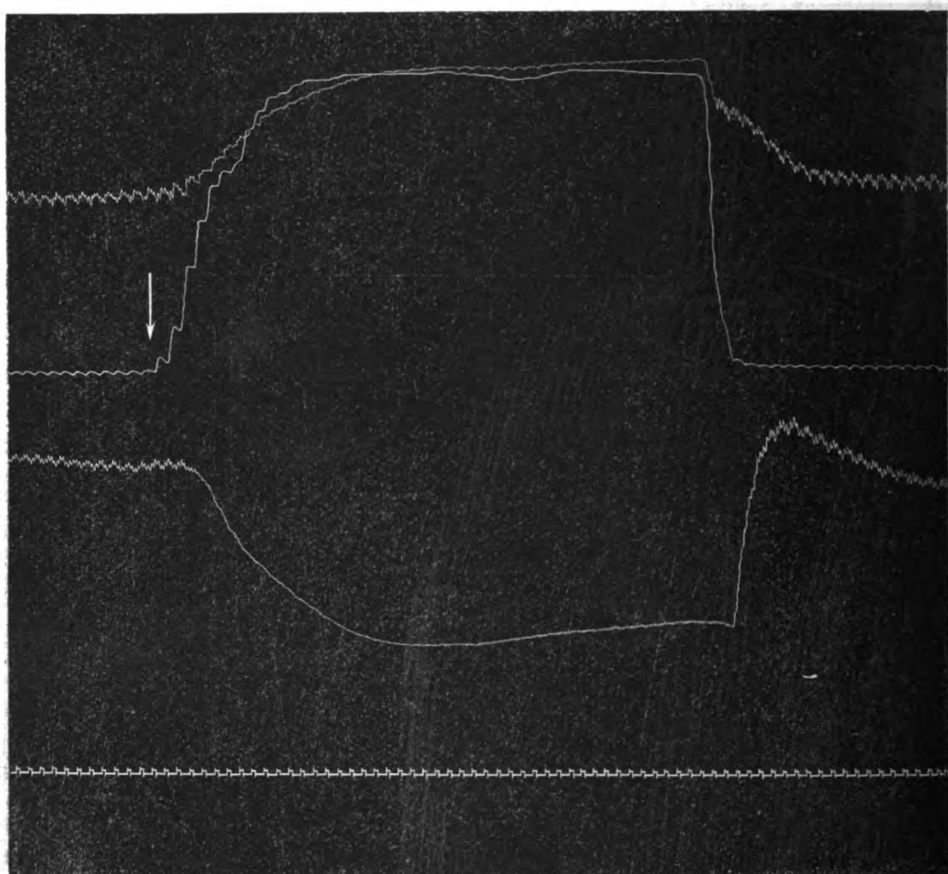
drucksteigerung der Pulmonalisdruck weniger hoch ansteigt als in Kurve 5. Wir schließen daraus auf eine Herabsetzung der Leistung des rechten Herzens nach Pituitringabe. Die Folge davon ist eine geringere Versorgung des linken Herzens mit Blut, weshalb der Carotisdruck in Kurve 6 während der Überdrucksteigerung tiefer fällt als in Kurve 5.



Kurve 5. Normalversuch des Kaninchens vom 2. II. 1916. Gewicht 2000 g. Urethannarkose. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil zeigt den Moment an, wo der Überdruck von 3 auf 9 cm Wasser erhöht wird.

Als Erklärung für die ungünstige Wirkung von hypophysen Präparaten auf das Herz kommt vielleicht die durch dieselben hervorgerufene Koronararterienverengerung, wie sie von Pal (83), Rabe (72), Bonis und Susanna (84), Morawitz und Zahn (85) nachgewiesen wurde, in Betracht, indem eine solche die Herzmuskelernährung und hiemit die Leistung des Herzens herabsetzt. Gleicherweise ist wahr-

scheinlich auch der sehr geringe Effekt von Digitalis nach Hypophysenpräparaten, wie ich es beobachten konnte, zu erklären, indem durch die verengten Koronararterien Digitalis nur mit Mühe an den Herzmuskel herankommen kann und die Ernährung den vermehrten Ansprüchen nicht genügt. Als Gegenstück sei auf den günstigen



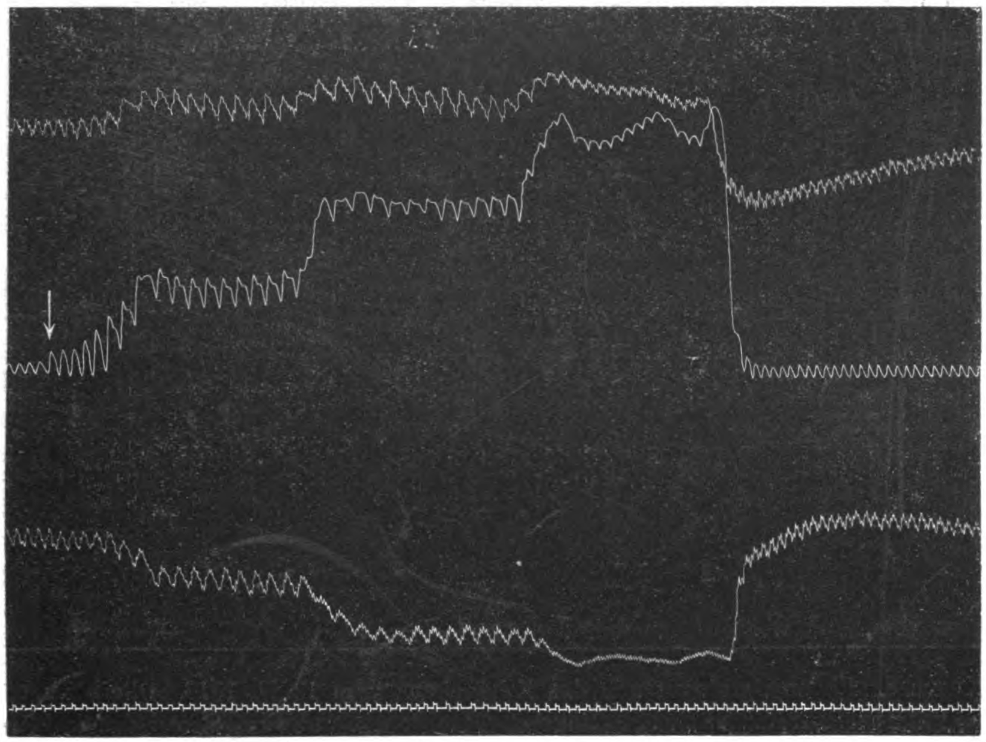
Kurve 6. Pituglandolversuch des Kaninchens vom 2. II. 1916. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdruckerhöhung von 3 auf 9 ccm Wasser. 2 Minuten vor diesem Druckversuch wurde 1,0 cm Pituglandol intravenös gegeben.

Digitaliserfolg verwiesen, wie ich ihn nach Coffein beobachtete, dessen Koronararterien erweiternde Wirkung bekannt ist. Für die ungünstige Beeinflussung des Herzens sprechen auch die Pulsirregularitäten, wie sie auf der Höhe der Pituitrin-Blutdruckwirkung auftreten; während bei gleich hoher oder noch höherer Blutdrucksteigerung nach Adrenalin solche viel seltener sind oder ganz fehlen.

Die oft recht ungünstige Beeinflussung des rechten Herzens durch Hypophysenpräparate beim Kaninchen warnt uns, wenn wir ein gleiches Verhalten des Menschenherzens gegen die Mittel annehmen dürfen, vor deren grundsätzlicher Anwendung bei Blutdrucksenkung. Sie wären höchstens angezeigt bei Blutdrucksenkung infolge Vasomotorenlähmung, aber direkt kontraindiziert bei Blutdrucksenkung infolge Herzschwäche.

Physostigmin.

Physostigmin wirkt an den Endigungen des autonomen Nervensystems Erregbarkeit steigernd; so auch, wie durch Winterberg (86),

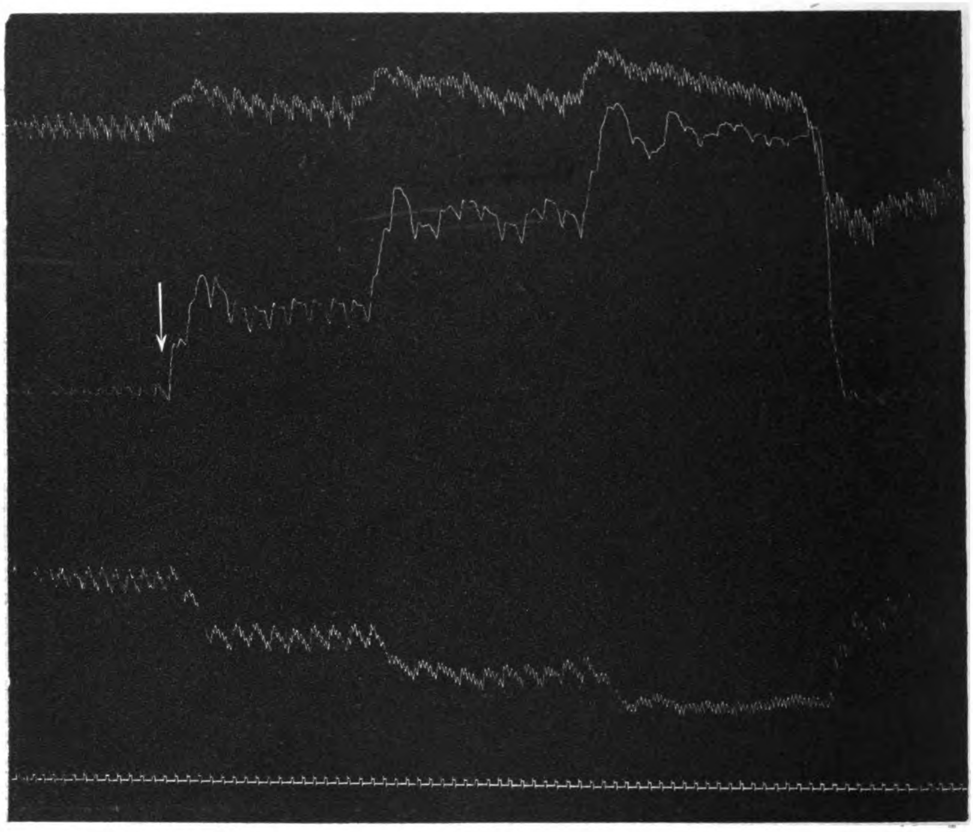


Kurve 7. Normalversuch des Kaninchens vom 13. II. 1916. Gewicht 1800 g. Urethannarkose. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil zeigt den Beginn der Überdrucksteigerung an, die stufenweise von 3 auf 5,7 und 9 cm Wasser erhöht wird.

Löwi und Mansfeld (87) nachgewiesen wurde, am Herzvagus. Winterberg und Harnack (88) sind der Ansicht, daß Physostigmin am Herzen selber auch noch einen Angriffspunkt haben müsse, weil bei verangehender Atropinisierung seine Herzwirkung nicht ganz ausbleibe.

In meinen Versuchen wurde Physostigminum salicylicum 0,0003 g intravenös verabreicht. Die Wirkung erläutere Kurve 7 und 8.

Der Pulmonalisdruck steigt im Physostigminversuch höher an während der Überdrucksteigerung als im Normalversuch, was für eine vermehrte Tätigkeit der rechten Kammer nach Physostigmingabe spricht. Entsprechend, wie bei der vermehrten Arbeit des



Kurve 8. Physostigminversuch des Kaninchens vom 13. II. 1916. Obere Kurve = Pulmonalisdruck, mittlere = Sauerstoffüberdruck, untere = Carotisdruck. Zu unterst Zeitschreibung in Sekunden. Der Pfeil markiert den Beginn der Überdrucksteigerung, die stufenweise von 3 auf 5,7 und 9 cm Wasser erhöht wird. 3 Minuten vor diesem Druckversuch wurde Physostigmin. salicylic. 0,0003 g intravenös gegeben.

rechten Herzens zu erwarten ist, sinkt in Kurve 8 der Carotisdruck während der Überdrucksteigerung weniger tief ab. Zwei Versuchstiere gaben ein total eindeutiges Resultat ab.

Auffällig ist in meinen Versuchen, daß gegenüber den Versuchen von Winterberg und Harnack nach beiderseitiger Vagussympathikus-Durchschneidung der Blutdruck wieder derselbe wurde wie vor

der Physostigmingabe und daß die günstige Beeinflussung der Herztätigkeit vollständig aufgehoben zu sein scheint. In gleichem Sinne spricht auch die Pulsfrequenz, die, nachdem sie durch Physostigmin bedeutend verlangsamt wurde, nach der Vagussympathikus-Durchschneidung wieder den Ausgangswert erreicht. Es spricht dies dafür, daß wir die Wirkung des Physostigmins auf den Herzmuskel nicht als eine periphere direkte Anregung betrachten dürfen, sondern nur als eine Erhöhung der Anspruchsfähigkeit für zufließende Erregungen.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine neue Methode zur Messung der Leistungsfähigkeit des rechten Herzens angegeben.

2. Es wird die Wirkung von Digitalis, Kampfer, Coffein, Adrenalin, Pituitrin und Physostigmin auf das rechte Herz untersucht.

Diese ist eine fördernde bei: Digitalis, Kampfer und Physostigmin; eine hemmende bei Pituitrin (bzw. Pituglandol); bald eine fördernde und bald eine hemmende bei Adrenalin und weder eine fördernde, noch eine hemmende bei Coffein.

3. Die Frage nach der pharmakologischen Längsdissoziation des Herzens scheint vorderhand dahin beantwortet werden zu müssen, daß eine solche nicht besteht.

Literatur.

1. Schrenk, Theophil, Über die Wirkung der Digitalis auf die verschiedenen Formen von Herzerkrankung. Münchner med. Wochenschrift 1912, Nr. 53. — 2. v. Leyden, Ernst, zitiert nach Openchowski, s. unten. — 3. Derselbe, Therapie der Gegenwart. Nov. 1910. — 4. Potain, zitiert nach Huchard, Les maladies du cœur. Paris 1908, p. 105. — 5. Broadbent, Herzkrankheiten. Übersetzung von Kornfeld. Würzburg 1902, S. 107. — 6. Rosenbach, Grundriß der Path. u. Therap. der Herzkrankheiten 1899, S. 389. — 7. Romberg, Lehrb. der Herzkrankheiten 1909, 2. Aufl., S. 267. — 8. Derselbe, Vortrag, zitiert nach Berliner klin. Wochenschrift 1912, Nr. 50. — 9. Fränkel, Albert (Badenweiler), Chronische Herzinsuffizienz und intravenöse Strophanthintherapie. Münchner med. Wochenschrift 1912, Nr. 6 und 7. — 10. Penzoldt, Klinische Arzneibehandlung 1915, 8. Aufl., S. 270. — 11. Openchowski, Das Verhalten des kleinen Kreislaufes gegenüber einigen pharmakologischen Agentien. Zeitschr. f. klin. Med. 1889, Bd. 16, S. 201. — 12. Selenin, Das Elektrokardiogramm und die pharmakologischen Mittel aus der Gruppe des Digitalins und des Digitoxins. Pflügers Arch. 1911, Bd. 143, S. 137. — 13. Kraus und Nicolai, Das Elektrokardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910, S. 313. — 14. Bickel und Tsividis, Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Kurve des Elektrokardiogramms. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 462. — 15 und 16. Knoll, Graphische Versuche an den vier Abteilungen des Säugetierherzens. Sitzungsberichte der kaiserl. Akad. d. Wiss. zu

Wien 1894, Bd. 103, Abt. 3, S. 298. Derselbe, Über Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. Sitzungsberichte der kaiserl. Akad. d. Wiss. zu Wien 1891, Bd. 99, Abt. 3, S. 91. — 17. Schatiloff, Über die verschiedenartigen Formen der funktionellen Dissoziation des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. 1899, Bd. 37, S. 109 und 319. — 18. v. Leyden, Ernst, Ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel. Virchows Arch. 1868, Bd. 44, S. 365. Derselbe, Zwei neue Fälle von ungleichzeitiger Kontraktion beider Ventrikel. Virchows Arch. 1875, Bd. 65, S. 153. Derselbe und Bassenge, Über ungleichzeitige Kontraktion der beiden Herzventrikel. Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 64, S. 1. — 19. Riegel und Lachmann, Beitrag zu der Lehre von der Herztätigkeit. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1880, Bd. 27, S. 393. — 20. Panum, Experimentelle Beiträge zu der Lehre von der Embolie. Virchows Arch. 1862, Bd. 25, S. 312. — 21. Bezold, Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg 1867, S. 256. — 22. Samuelson, Über den Einfluß der Coronararterienverschließung auf die Herzaktion. Zeitschr. f. klin. Med. 1881, Bd. 2, S. 12. — 23. Cohnheim und v. Schultheß, Über die Folgen der Kranzarterienverschließung. Virchows Arch. 1881, Bd. 85, S. 503. — 24. Hofmokl, Über Blutdruckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf. Strickers med. Jahrbücher 1875, S. 315. — 25. Lukianoff, Zur Lehre von den Funktionsstörungen einzelner Herzhöhlen. Zentralblatt für med. Wiss. 1882, S. 323. — 26. Welch, Zur Pathologie des Lungenödems. Virchows Arch. 1878, Bd. 72, S. 375. — 27. Eppinger und Rothberger, Über die Folgen der Durchschneidung der Tawaraschen Schenkel des Reizleitungssystems. Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 70, S. 1. — 28. Hoffmann und Selenin, Zeitmessende Versuche über die elektrische Registrierung der verschiedenen Phasen der Herztätigkeit. Pflügers Arch. 1912, Bd. 146, S. 305. — 29. Nicolai und Rehfisch, Über das Elektrokardiogramm des Hundeherzens bei Reizung des rechten und linken Ventrikels. Zentralbl. f. Physiologie Bd. 22, Nr. 2. — 30. Eiger, Das Elektrokardiogramm als Ausdruck der algebraischen Summe der Aktionsströme des ein- und zweikammrigen Herzens. Pflügers Arch. 1915, Bd. 162, S. 433. — 31. Frédéricq, La pulsation du cœur du chien. Arch. internat. de physiol. 1906, T. 4, p. 56. — 32. Schmidt-Nielsen, Du prétendu synchronisme de la systole des deux oreillettes. Arch. internat. de physiol. 1907, T. 4, p. 417. — 33. Fauconnier, Sur l'onde de contraction de la systole ventriculaire. Arch. internat. de physiol. 1907, T. 5, p. 122. — 34. Stassen, De l'ordre de succession des différentes phases de la pulsation cardiaque chez le chien. — 35. Braun, Über Herzbewegung und Herzstoß. Jena 1898, S. 96. — 36. Cloetta, Über die Zirkulation in der Lunge und deren Beeinflussung durch Über- und Unterdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 409. — 37. Derselbe, In welcher Respirationsphase ist die Lunge am besten durchblutet. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 407. — 38. Derselbe, Untersuchungen über die Elastizität der Lunge und deren Bedeutung für die Zirkulation. Pflügers Arch. 1913, Bd. 152, S. 339. — 39. Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876. — 40. Pellacani, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 369. — 41. Maki, Über den Einfluß des Kampfers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Dissertation. Straßburg 1884. — 42. Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1901, Bd. 19, S. 21. — 43. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 48, S. 451. — 44. Böhme, Über die

Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346. — 45. Seligmann, Zur Kreislaufswirkung des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 333. — 46. Klemperer, Über die Einwirkung des Kampfers auf das Herzflimmern. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1907, Bd. 4, S. 389. — 47. Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 216. — 48. Stockmann, The physiological action of Borneol. Journal of physiologie 1888, T. 9, p. 65. — 49. Husemann, Antagonistische und antidotarische Studien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 355. — 50. Heubner, Über die Wirkung des Kampfers auf die Leistung des Froschherzens. Arch. der Heilkunde 1870, Bd. 2, S. 334. — 51. Winterberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen des Kampfers auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. Pflügers Arch. 1903, Bd. 94, S. 455. Derselbe, Über das Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampfer. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906, Bd. 3, S. 182. — 52. Liebmann, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Kampfers auf den kleinen Kreislauf. Dissertation. Zürich 1912. — 53. Alexander, Verhandlungen der Berl. med. Gesell. 1892, S. 247. — 54. Nienhaus, Kampferinjektion bei Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen 1903, Bd. 5, Hft. 1. — 55. Volland, Über die Verwendung des Kampfers bei Lungenkranken. Therap. Monatshefte 1906, Bd. 20, S. 57 und 547. — 56. Dreser, Über Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 22. Derselbe, Über die Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgröße und Elastizitätszustände des Herzmuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 550. — 57. Johannson, Inaug.-Diss. Dorpat 1869. — 58. Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 99; Bd. 43, S. 286. — 59. Oliver und Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. The journal of physiologie 1895, T. 18, S. 256. — 60. Hedbom, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 161. — 61. Braun, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 62. Cleghorn, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 63. Mayer, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 64. Bürgi und Traczewski, Über die Einwirkung von Organextrakten auf das Herz. Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 66, S. 417. — 65. Holzbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 70, S. 183. — 66. Trendelenburg, Paul, Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut. Arch. f. exp. Path. u. Parm. Bd. 79, S. 154. — 67. Tigerstedt und Airila, Über die Einwirkungen des Pituitrin auf die durch die Aorta strömende Blutmenge. Skand. Arch. f. Physiol. 1913, Bd. 30, S. 302. — 68. Hedbom, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 69. Allen, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 70. Cleghorn, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 71. Hering, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 72. Rabe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 2, Hft. 2. — 73. Einis, Über die Wirkung des Pituitrins und des β-Imidoazolyläthylamins auf die Herzaktion. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 52, S. 96. — 74. Werschinin, Über die Wirkung des Pituitrins. Pflügers Arch. Bd. 155, S. 1. — 75. de Cyon, Die Verrichtungen der Hypophyse. Pflügers Arch. 1898, Bd. 71, S. 431. — 76. Carraro, Arch. ital. de biol. 1908, Vol. 49. — 77. de Bonis, Folia serologica 1911, T. 7, Hft. 3. — 78. Falta, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. — 79. Howell, Journal of exp. medecine 1898, Bd. 3, S. 245. — 80. Paukow, Über Wirkungen des Pituitrins auf Kreislauf und Atmung. Pflügers

Arch. 1912, Bd. 147, S. 89. — 81. Börner, Helene, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 218. — 82. Kepinow, Dissertation. Moskau 1912. — 83. Pal, Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23, S. 253. — 84. Bonis und Susanna, Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23, S. 169. — 85. Morawitz und Zahn, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 66, S. 364. — 86. Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1907, Bd. 4. — 87. Löwi und Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 62, S. 180. — 88. Harnack, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1908, Bd. 5.

VIII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.

Einige Beobachtungen über die Verteilung sowie die arbeitsteigernde Wirkung von Herzglykosiden[1]).

Von

Dr. V. Frhr. v. Weizsäcker,
Privatdozent (im Felde).

I.

Die Wirkungsgesetze der sogenannten digitalisartig wirkenden Gifte sind noch durchaus dunkel zu nennen, wenn man sie z. B. vergleicht mit den jetzt ziemlich klaren Beziehungen, welche zwischen der Wirkungsstärke einerseits, den physikalisch-chemischen Eigenschaften andererseits bei den Körpern der Alkohol- oder Urethanreihen bekannt sind. Vielleicht kann man sich hierüber nicht allzusehr wundern, wenn man bedenkt, daß ein so wenig klarer und eindeutiger Zustand, wie ihn der »systolische Stillstand« darstellt, zur Zusammenfassung der mannigfachsten, chemisch fast ausnahmslos wenig aufgeklärten und vielleicht sehr verschiedenen Substanzen verwendet worden ist. Man wird bei diesen Substanzen daher nicht darauf rechnen können, durch Untersuchung von Reihen zu einfachen Regeln und damit zu Wirkungstheorien zu gelangen. Vielmehr gilt es zunächst einmal, die Besonderheiten jeder einzelnen Substanz zu entwirren.

Die Fortsetzung früherer Untersuchungen[2]) in dieser Richtung ergab zunächst, daß bei sämtlichen untersuchten Substanzen sich eine Entgiftung der Durchspülungsflüssigkeit nach-

1) Vorläufige Mitteilung im Naturh.-med. Verein zu Heidelberg, Dezember 1913 (München. med. W. ref.).

2) Dieses Archiv Bd. 72, S. 282 und Bd. 73, S. 347, 1913.

weisen läßt. Diese Substanzen werden also an die Zellen durchweg in merklichen Mengen gebunden.

Die Wirkungsstärke der Herzglykoside wurde früher zuweilen so beurteilt, daß man feststellte, bei welcher Konzentration sie innerhalb einer gewissen Zeit einen systolischen Stillstand bewirken. Dieses Verfahren hält einer Kritik nicht stand, u. a. weil, wie ich gezeigt habe, hierdurch im wesentlichen nur Bindungsgeschwindigkeiten gemessen werden, und weil gerade die Geschwindigkeit der Bindung bei diesen Substanzen sehr verschieden ist. Damit, daß einige von ihnen sehr träge gebunden werden, befinden sie sich in einem wichtigen Gegensatz zu den sogenannten lipoidlöslichen Substanzen.

Zu einer eindeutigeren Beurteilung der Wirkungsstärke unter Ausschaltung der Zeit gelangt man, wenn man erstens die Verteilung der Substanzen zwischen Umgebung und Zelle feststellt, und zweitens die absoluten gebundenen Mengen bei wirksamen Konzentrationen bestimmt. Aus diesen beiden Größen ergibt sich die eigentliche Wirkungsstärke.

Es ist im Auge zu behalten, daß alles hier auf physiologischer Testmethodik beruht, also mit gewissen Ungenauigkeiten behaftet ist. Diesem Übel ist bisher nicht zu begegnen. Unter »Verteilung« dürfen hier daher auch keine Gleichgewichtszustände verstanden werden. Daß »Entgiftung« der Lösung soviel wie Bindung an die Zellen bedeutet, wird wohl allgemein angenommen.

Zunächst möge eine Übersicht der absoluten Giftmenge betrachtet werden, welche an ein 50—80 mg schweres Froschherz bei kompletter Vergiftung gebunden wird:

	etwa	mittleres Herzgewicht
g-Strophantin Thoms.	0,00025 mg	80 mg
Erythrophlein (Merck)	0,001 mg	50 mg
Digitalin Kiliani	0,002 mg	80 mg
Gitalin Kraft	0,005 mg	60 mg
Quillajasäure (Merck)	0,05 mg	80 mg
Digitalinum germ. (Merck)	0,05—0,1 mg	80 mg

Die großen Mengen gebundener Substanz, die ich früher beim Merckschen Digitalin in Verfolgung der Grünwaldschen Versuche gefunden hatte, wurden somit nur beim Saponin Mercks (Quillajasäure) wiedergefunden. Das Digitoxin, das nach Clark dem Strophantin am nächsten stehen dürfte, habe ich wegen der Notwendigkeit, alkoholische Lösung zu benutzen, von der Untersuchung ausgeschlossen.

Vergleicht man nun die so festgestellten absoluten, ans Herz gebundenen Giftmengen mit der Konzentration der Lösung, aus welcher sie aufgenommen wurden, so erhält man einen Überblick über die Verteilung zwischen Zelle und Umgebung, der sich folgendermaßen darstellt:

	Konzentration		Zelle
	in der Zelle	in der Umgebung	Umgebung
Strophantin	0,00025 %	0,00025 %	1 : 1
Erythrophlein	0,002 %	0,0002 %	10 : 1
Digitalin Kiliani	0,007 %	0,001 %	7 : 1
Gitalin Kraft	0,008 %	0,0015 %	5 : 1
Quillajasäure (Merck)	0,08 %	0,01 %	8 : 1
[Digitalin (Merck)	0,1 %	0,004 %	25 : 1]

Es zeigt sich, daß mit Ausnahme des Strophantins sämtliche Substanzen in der Zelle angereichert, gegenüber der umgebenden Lösung konzentriert werden. Das Maß dieser Anreicherung ist relativ nicht sehr verschieden. Die absoluten gebundenen Mengen allerdings differieren stark, etwa um das 250fache. Am auffallendsten aber ist folgender gegenüber den indifferenten Narkoticis bestehende Unterschied: Während diese in um so kleinerer Konzentration wirksam sind, je mehr sie in den Zellen angereichert werden, ist bei den hier untersuchten Substanzen die wirksame Konzentration um so höher, je größer die absoluten gebundenen Mengen sind, wobei das Verteilungsverhältnis zwischen Zelle und Umgebung sich relativ wenig ändert. Gegenüber dem Strophantin sind gerade die speicherungsfähigen Substanzen die weniger giftigen, d. h. erst in viel höherer Konzentration wirksamen.

Man braucht hieraus keineswegs auf einen eigentlich chemischen Bindungsmechanismus zu schließen. Es scheint vorläufig noch näher zu liegen, daß man den Zustand, in dem die Substanzen gelöst sind, in Betracht zieht. Der so charakteristische Unterschied zwischen Strophantin und Gitalin, und noch mehr zwischen Strophantin und Saponin, könnte z. B. darauf beruhen, daß im einen Fall molekulare Lösung, im anderen Lösung von Molekülaggregaten vorliegt. Die Verminderung des Dispersitätsgrades wird immer dazu führen können, die Giftigkeit einer Substanz herabzusetzen.

Ferner ist ein gewisser Parallelismus zwischen Speicherung und Oberflächenaktivität immerhin auffallend. Siehe unten S. 260.

Es ist zuzugeben, daß z. T. die verwendeten Substanzen vielleicht einigermaßen »rein«, aber doch chemisch nicht sicher einheitlich

waren. Dies beeinträchtigt die theoretische Überlegung sehr. Da das früher schon untersuchte Digitalinum germanicum ein Gemisch ist, wurde es hier in Klammern gesetzt. Die schon mehrfach geäußerte Vermutung, daß Saponine es sind, welche hier das Bild beherrschen, hat sich bestätigt, wie folgender Versuch beweist.

Es wurden einige Gramm des Digitalinum germanicum in ihren chloroformlöslichen und in ihren wasserlöslichen Anteil zerlegt. Der wasserlösliche, die Saponine enthaltende Anteil verhielt sich nun ähnlich wie die Quillajasäure, die Chloroformfraktion dagegen ungefähr wie das Gitalin, d. h. bei Herzpassage war eine Entgiftung zwar nachweisbar, aber sie erfolgte sehr langsam.

Versuche mit Digitalin Merck.

Fraktion A (wasserlösliche, schäumende Substanz, Saponine).

1. Herzpassage mit 1,0 ccm 0,01 %iger Fraktion A.

	Stillstand nach	Herzgewicht
1. Herz	2 Minuten	60 mg
2. Herz	9 Minuten	85 mg
3. Herz	> 20 Minuten	107 mg

2. Herzpassage mit 1,0 ccm 0,005 %iger Fraktion A.

	Stillstand nach	Herzgewicht
1. Herz	3 Minuten	60 mg
2. Herz	> 120 Minuten	90 mg

Fraktion B (chloroformlösliche Substanz).

Wirksamkeitsskala.

	Stillstand nach
1 ccm 0,005 %ig	10 Minuten
1 ccm 0,003 %ig	27 Minuten
1 ccm 0,001 %ig	> 100 Minuten

Herzpassage mit 1,0 ccm 0,005 %iger Fraktion B.

	Minimum-Zustand nach	Stillstand nach	Herzgewicht
1. Herz	5 1/2 Minuten	10 Minuten	72 mg
2. Herz	3 1/2 Minuten	7 Minuten	85 mg
3. Herz	10 Minuten	16 Minuten	67 mg
4. Herz	11 1/2 Minuten	> 50 Minuten	63 mg

Daraus ergibt sich etwa:

	Absolute gebundene Menge	Konzentration in der Zelle	Konzentration in der Umgebung	Zelle / Umgebung
Fraktion A	0,03 mg	0,04 %ig	0,005 %ig	8 : 1
Fraktion B	0,005 mg	0,007 %ig	0,003 %ig	2 : 1

Wir finden somit bei der wasserlöslichen Fraktion: starke Anreicherung, große absolute gebundene Menge in der Zelle, ähnlich dem Saponin, und dagegen bei der Chloroformfraktion sehr geringe Anreicherung und viel kleinere absolute gebunde Menge, also Annäherung an den Strophantintypus.

II.

Wie früher ausgeführt wurde[1], ist meines Erachtens der Standpunkt O. Franks in der Digitalisfrage bis heute maßgebend und unwiderlegt, wonach diese Substanzen keine primäre Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Froschventrikels bewirken. Sauerstoffmessungen bestätigten diese Ansicht. Ist dem so, dann rückt die u. a. auch von Gottlieb vertretene Möglichkeit in den Vordergrund, daß die Voraussetzung einer stärkeren »positiven« Wirkung nur in gewissen vorangegangenen Schädigungen des Herzens gegeben sein könnte. Um durch Digitalis gesteigert werden zu können, müßte die Herzarbeit vorher herabgesetzt sein.

Insbesondere wird bei Strophantinversuchen u. dgl. zu wenig bedacht, daß diese notwendige Schädigung eventuell schon in dem Herausreißen des Herzens aus dem Zusammenhang mit dem Organismus und aus seiner physikalischen und chemischen Umgebung liegen könnte. Überdies sehen wir oft genug spontane Schwankungen der Kontraktilität in den Versuchen.

Ich glaube daher, daß man vor allem nur auf starke Änderungen der Herzarbeit bei sonst streng identischen Versuchsbedingungen (Belastung, Frequenz, Durchspülung) etwas geben sollte. Obwohl zum größeren Teil negativ verlaufend, ist die folgende Versuchsreihe vielleicht der Mitteilung wert, weil sie die hier vorliegenden Verhältnisse meines Erachtens klar genug charakterisiert. Es handelt sich um eine Anzahl von künstlichen Herabsetzungen der Herzarbeit und den Versuch, an solchen Herzen durch digitalisartig wirkende Substanzen eine Wiedererhöhung der Herzarbeit zu bewirken.

In der Methode folgte ich den früher befolgten Grundsätzen. Es wurde variiert: 1. die Art und der Grad der Schädigung, 2. die Konzentration der digitalisartig wirkenden Substanz, 3. die Art dieser

1) G. Gottschalk, Dieses Archiv Bd. 75, 1913, S. 33.

Substanz. Mit ganz wenigen Ausnahmen wurden Ventrikel von Temporarien verwendet, die mit Ringerlösung durchspült wurden.

In allgemeiner Übersicht sind die Ergebnisse folgende:

Vorhergehende Schädigung	Arbeitsteigernde Wirkung des Strophantins (Thoms.)
Kalziumüberschuß	0
Kalziumverminderung	++
Kaliumüberschuß	0
Kalium- und Kalziumverminderung	+
Vermehrung der H-Ionen	0
Vermehrung der OH-Ionen	0
Hypertonie durch NaCl	0 (+)
Hypertonie durch Glukose	0 (+)
Hypotonie durch Veränderung allein des NaCl	0
Hypotonie durch Verdünnung der Ringerlösung	+
Sauerstoffmangel	0
KCN-Vergiftung	0
Äthylurethanvergiftung	(+)
Äthylalkoholvergiftung	0

Das Ergebnis ist also ein überwiegend negatives, die Wirkung des Strophantins auf die Arbeit am Hg-Manometer war, wenn überhaupt wahrnehmbar, eine hemmende, noch weiter herabsetzende. Die einzige Ausnahme findet sich bei Herabsetzung der Kalziummenge in der Ringerschen Lösung, sei es, daß man das Kalzium allein vermindert, sei es, daß man zugleich auch die übrigen Bestandteile der Ringerlösung herabsetzt. Nicht die Störung der Proportion zwischen Kalzium und den übrigen Kationen, sondern allein die absolute Verminderung des Kalziums setzt eine Schädigung, welche durch Strophantin ausgeglichen werden kann. Ähnliches ist zuerst von A. v. Konschegg[1]) festgestellt worden.

Positive Strophantinwirkungen traten ferner zuweilen bei Vergiftungen mit Äthylurethan in die Erscheinung. (Versuche mit Äthylalkohol verliefen stets negativ.) Es ließ sich aber zeigen, daß hier Reizleitungsstörungen auftraten, deren Aufhebung durch Strophantin nicht auszuschließen war. Die positiven Wirkungen auf die Kontraktilität waren also möglicherweise vorgetäuscht.

Die Vorstellung, daß beliebige Herabsetzungen der Herzarbeit durch Strophantin reparabel sind, ist damit widerlegt.

1) Dieses Archiv 1913.

Die Ausgleichung des Kalziummangels durch Strophantin, die v. Konschegg zuerst sah, ist dagegen eine wichtige Beobachtung. Sie beweist, daß nur ganz spezifische Störungen in der Tat durch Strophantin bekämpft werden können.

Welche anderen Substanzen wirken steigernd auf die Arbeit des durch Kalziummangel geschädigten Ventrikels?

Wenn die Ringerlösung statt 0,02 % $CaCl_2$ nur 0,005 % oder 0,0025 % $CaCl_2$ enthielt, so konnte außer durch Strophantin auch durch Gitalin und Quillajasäure eine Wiederherstellung oder wenigstens deutliche Steigerung der Herzarbeit bewirkt werden. Das Krystallviolett dagegen, welches ebenfalls systolischen Stillstand bewirkt, hatte diese Wirkung niemals.

Die Wirkung von Strophantin, Gitalin und Quillajasäure rückt damit in eine engere Beziehung zu der Stellung des Kalziums im Zellmechanismus, während der systolische Stillstand sich als vieldeutige Erscheinung darstellt.

Bedenkt man, wie leicht das Kalzium in alkalischer Ringerlösung (zuerst kaum sichtbar) ausfällt, so ist die Mahnung, auf »positive« Glykosidwirkungen an mit Ringerlösung durchspülten Herzen nur nach sorgfältigster Versuchskritik etwas zu geben, sicher gerechtfertigt. Man hat auch an Verbindung des Kalziums mit Stoffwechselprodukten (Milchsäure) zu wenig dissoziabeln oder schlecht löslichen Verbindungen zu denken.

Zusammenfassung.

Mit der von W. Straub herrührenden Methode der Herzpassagen wird gezeigt, daß Lösungen von Gitalin (Kraft), Digitalin (Kiliani), Erythrophlein und Saponin (Quillajasäure) entgiftet werden, daß somit merkliche Mengen dieser Substanzen ans Herz gebunden werden. Die ungefähre Schätzung ergibt bei sämtlichen Substanzen im Gegensatz zu Strophantin eine erhebliche Anreicherung in den Zellen (»Speicherung«).

Je höher die eben maximal wirksamen Konzentrationen sind, um so größer sind im allgemeinen auch die absoluten, ans Herz gebundenen Mengen, wobei die Verteilung zwischen Zelle und Umgebung weniger schwankt; das Verteilungsverhältnis beträgt etwa 5 : 1 bis 10 : 1.

Darin besteht ein charakteristischer Unterschied gegenüber »lipoidlöslichen« Substanzen.

Weitere Versuche zeigen, daß die Wirkung des Strophantins am Froschventrikel bei gleicher, langsamer Frequenz und nicht ganz

kleiner Belastung auch dann keine deutliche Vergrößerung der Herzarbeit bewirkt, wenn diese vorher künstlich herabgesetzt wird — mit einziger Ausnahme der durch Kalziummangel bewirkten Störung. Außer dieser letzteren wurden Verschiebungen des Salzgleichgewichtes, der Azidität, Hyper- und Hypotonie, Oxydationshemmungen, Vergiftungen durch indifferente Narkotika untersucht; bei allen diesen wirkt Strophantin nur noch weiter herabsetzend auf die Herzarbeit.

Die durch Kalziummangel gesetzte Störung wird in spezifischer Weise durch Strophantin, Gitalin und Quillajasäure ausgeglichen, durch eine andere, gleichfalls systolischen Stillstand bewirkende lipoidlösliche Substanz, das Krystallviolett, dagegen nicht.

Der Anhang bringt Versuchsdaten, Methodisches und Bemerkungen über die physikalischen Eigenschaften der Saponinlösung.

Anhang.

Versuchsprotokolle.

Wegen der Methodik der Versuche ist auf meine oben schon zitierten früheren Arbeiten zu verweisen.

Es würde zu weit führen, die Protokolle von weit über 100 Versuchen hier ausführlich wiederzugeben. Ich beschränke mich hier deshalb auf Übersichten und Beispiele. — Das Digitalinum Kiliani verdanke ich der gütigen Vermittelung von Herrn Professor W. Straub in Freiburg, das Gitalin der Firma Böhringer, die übrigen Substanzen der Firma Merck.

I. Speicherung.

a) Erythrophlein.

Versuch 1.

1,0 ccm 0,002 $^0/_0$iges Erythrophlein.

Komplette Wirkung beim 1. Herz (52 mg) nach 4 Minuten,
beim 2. Herz (75 mg) nach $6^1/_2$ Minuten,
beim 3. Herz (60 mg) nach 7 Minuten.

Versuch 2.

1,0 ccm 0,0005 $^0/_0$iges Erythrophlein.

Komplette Wirkung beim 1. Herz (50 mg) nach 5 Minuten,
beim 2. Herz (65 mg) nach 8 Minuten,
beim 3. Herz (60 mg) nach 18 Minuten,
beim 5. Herz (— mg) nach 16 Minuten.

Versuch 3.

1, ccm 0,0002 % iges Erythrophlein.

Komplette Wirkung beim 1. Herz (75 mg) nach 17 Minuten,
beim 2. Herz (85 mg) wirkungslos.

b) Digitalin Kiliani.

Wirkungsskala.

Durchspült mit	% igem Digitalin	Komplette Wirkung nach	Herzgewicht mg
1,0 ccm	0,05	40 Sekunden	56
1,0 ccm	0,025	1 Minute	30
1,0 ccm	0,0125	5 Minuten	70
1,0 ccm	0,00625	6 Minuten	67
1,0 ccm	0,0025	11 Minuten	45
1,0 ccm	0,001	18 Minuten	85
1,0 ccm	0,0005	∞	65

Entgiftungsversuche.

Versuch 1.

1,0 ccm 0,0025 % iges Digitalin.

Komplette Wirkung beim 1. Herz (45 mg) nach 11 Minuten,
beim 2. Herz (75 mg) nach 12 Minuten.

Versuch 2.

2,0 ccm 0,0001 % iges Digitalin.

Komplette Wirkung beim 1. Herz (85 mg) nach 18 Minuten,
beim 2. Herz (83 mg) keine komplette Wirkung (nach 60 Minuten halbe Kontraktionshöhe).

c) Gitalin Kraft.

Wirkungsskala.

Durchspült mit	% igem Gitalin	Komplette Wirkung nach	Herzgewicht mg
1,0 ccm	0,1	sofort	50
1,0 ccm	0,01	8 Minuten	65
1,0 ccm	0,005	11 Minuten	65
1,0 ccm	0,0025	nach 15 Min. etwa 1/3 Kontr.-Höhe	45
1,0 ccm	0,00125	nach 30 Min. etwa 1/3 Kontr.-Höhe	55
1,0 ccm	0,00063	0	68

Entgiftungsversuche.

Versuch 1.

1,0 ccm 0,0025 %iges Gitalin.

1. Herz 80 mg nach 13½ Minuten noch ⅙ Kontraktionshöhe.
2. Herz 50 mg nach 18 Minuten noch ⅓ Kontraktionshöhe.
3. Herz 40 mg nach 12 Minuten noch ⅓ Kontraktionshöhe.
4. Herz 50 mg nach 18 Minuten noch ¼ Kontraktionshöhe.

Versuch 2.

1,0 ccm 0,00125 %iges Gitalin.

1. Herz (53 mg) nach 20 Minuten noch ⅓ Kontraktionshöhe.
2. Herz (65 mg) nach 82 Minuten noch keine deutliche Wirkung.

Versuch 3.

1,0 ccm 0,0018 %iges Gitalin.

1. Herz (57 mg) nach 20 Minuten noch ½ Kontraktionshöhe.
2. Herz (70 mg) nach 30 Minuten noch ½ Kontraktionshöhe.
3. Herz nach 50 Minuten noch ½ Kontraktionshöhe.
4. Herz (70 mg) nach 55 Minuten keine merkliche Wirkung.

d) Saponinum puriss. albiss. Merck (Quillajasäure).

Wirkungsskala.

Durchspült mit	%igem Saponin	Komplette Wirkung nach	Herzgewicht mg
1,0 ccm	0,02	3 Minuten	73
1,0 ccm	0,01	15 Minuten	80
1,0 ccm	0,005	$>$ 70 Minuten	75

Entgiftungsversuche.

Versuch 1.

1,0 ccm 0,02 %iges Saponin.

1. Herz (73 mg) nach 3 Minuten komplette Wirkung.
2. Herz (75 mg) nach 10 Minuten komplette Wirkung.

Versuch 2.

1,0 ccm 0,01 %iges Saponin.

1. Herz (73 mg) nach 15 Minuten komplette Wirkung,
2. Herz (55 mg) nach 80 Minuten keine merkliche Wirkung.

Versuch 3.

1,0 ccm 0,2%iges Saponin. Spontane Schlagfolge. Straubsche Kanüle.

1. Herz (60 mg) nach 50 Sekunden systolischer Stillstand.
2. Herz (95 mg) nach 90 Sekunden unvollständiger systolischer Stillstand.
3. Herz (75 mg) nach vorübergehender Kontraktion $1^1/_2$ Stunden kräftig schlagend.
4. Herz (105 mg) nach $1^1/_2$ Stunden noch keine merkliche Wirkung.

Versuch 4.

1,0 ccm 0,01%iges Saponin. Spontane Tätigkeit. Straubsche Kanüle.

1. Herz (80 mg) nach $1^3/_4$ Stunden noch schwache Kontraktion.
2. Herz (100 mg) nach $1^1/_2$ Stunden außer etwas verlangsamter Frequenz keine merkliche Wirkung.

II. Arbeitsteigernde Wirkung des Strophantins und anderer Substanzen.

Das — überwiegend negative — Ergebnis dieser Versuche erhellt aus der Übersicht von S. 252. Hier werden noch einige Daten beigebracht, in welcher Weise und in welchem Grade die Schädigungen gesetzt waren und mit welchen Konzentrationen von Strophantin usw. ihnen entgegenzuwirken versucht wurde.

Die normale Ringerlösung enthielt

0,65% NaCl
0,02% $CaCl_2$
0,02% KCl.

1. Kalziumüberschuß. Statt 0,02% waren 0,06% $CaCl_2$ vorhanden. Strophantin in 0,000125%iger Lösung einwirkend.

2. Kalziumverminderung. Statt 0,02% waren 0,00125—0,01% $CaCl_2$ vorhanden. Strophantin in 0,000125% einwirkend, bewirkt Steigerung der Herzarbeit.

3. Kaliumüberschuß. Statt 0,02% waren 0,04—0,06% KCl vorhanden. Strophantin in 0,000125—0,000375% wirkend.

4. Kalziumverminderung und Kaliumverminderung je auf die Hälfte der Norm. Strophantin in 0,00125% bewirkt Erhöhung der Herzarbeit.

5. Vermehrung der H-Ionen. Die untersuchten Aziditätsgrade betrugen $n \times 10^{-6,5}$, 10^{-6}, 10^{-5} und 10^{-4} (durch Indikatoren ermittelt). Bei kleiner Durchspülungsmenge verschwindet die durch HCl bewirkte saure Reaktion nach einiger Zeit und muß dann wiederhergestellt werden. Man macht die Beobachtung, daß ansehnliche

Mengen von Salzsäure neutralisiert (bzw. ans Herz gebunden?) werden. Besser ist daher ein Puffergemisch (nach Sörensen, mit Glykokoll) zu verwenden. Strophantin kam in 0,000125% zur Wirkung, stets im Sinne der Hemmung.

6. Vermehrung der OH-Ionen: $n \times 10^{-9}$ und 10^{-11}. Die Versuche sind nicht eindeutig ausgefallen, weil es nicht möglich ist ein Ausfallen des Kalzium bei alkalischer Lösung auszuschließen.

7. Hypertonie, durch 30—60 Minuten dauernde Vermehrung des NaCl-Gehaltes auf das 1,7—2,5fache der Norm. Strophantin kam in 0,0000625—0,0005% zur Wirkung. Andeutung von positiver Wirkung wurde einige Male beobachtet.

8. Hypertonie, durch Zusatz von Glukose (4% im fertigen Gemisch) auf das Doppelte der Isotonie. Strophantin, in 0,0000625 und 0,00003125% wirkend, ergab Spuren eines erhöhenden Effektes.

9. Hypotonie; durch Verminderung allein des NaCl-Gehaltes auf $^1/_2$, $^1/_3$ und $^1/_4$ der Norm. Nach 20—40 Minuten langer Einwirkung Strophantin in 0,000125% wirkend. Die Herzen werden dabei opak und nehmen um 40—50% und mehr ihres Gewichtes zu.

10. Hypotonie, durch Verminderung des NaCl auf die Hälfte, des $CaCl_2$ auf die Hälfte oder ein Viertel der Norm, oder durch gleichmäßige Verminderung aller Bestandteile. — Da die Ca-Menge mitvermindert wurde, kamen hier steigernde Strophantinwirkungen (0,000125%) zur Beobachtung.

11. Sauerstoffmangel. Durchspülung mit durch H_2 gespülter Ringerlösung unter Paraffinabschluß. 0,000125%iges Strophantin.

12. KCN-Vergiftung. KCN-Gehalt betrug $^m/_{3000}$, $^m/_{2000}$ und (meistens) $^m/_{1000}$. Die Strophantinmengen 0,002, 0,001, 0,0005, 0,00025, 0,000125 und 0,0000625%.

13. Äthylurethan, in 1,0—1,2% angewandt, Strophantin in 0,000031—0,00025%. Bei 0,00006 und 0,000125%igem Strophantin waren deutliche, in ihrer Deutung aber nicht ganz sichere positive Wirkungen zu beobachten (s. o.).

14. Äthylalkohol, in 2% angewandt, Strophantin in 0,000063 bis 0,00025%. Keine positiven Wirkungen.

Wirkung anderer Substanzen bei Kalziummangel.

1. Gitalin. Bei 0,005 und 0,0025% $CaCl_2$ bewirken 0,001 bzw. 0,0005% Gitalin Wiederherstellung der Kontraktionsarbeit bis zur Norm.

2. Saponin. Bei 0,0025% $CaCl_2$ bewirkt 0,001%iges Saponin eine starke Wiederzunahme der auf die Hälfte gesunkenen Kontraktionshöhe.

3. Bei völligem Fehlen von Ca und bei 0,005 $CaCl_2$ bewirken 0,002, 0,004, 0,008 und 0,01%iges Krystallviolett nur weitere Abnahme, Strophantin auch dann noch sofortige Zunahme der Kontraktionsarbeit.

Über Saponinlösungen.

Die weitaus augenfälligsten Entgiftungen sieht man bei den Saponinversuchen. Das Saponin wird stark und in auffallend großer absoluter Menge gespeichert. Es schien mir deshalb von Interesse, einiges über den physikalisch-chemischen Zustand der Saponinlösung zu ermitteln. Die meisten Beobachtungen habe ich im Laboratorium von Herrn Professor Zsigmondy anstellen können, dem ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank nochmals ausdrücken möchte.

Die Quillajasäure, das Saponinum purissimum albissimum Mercks ist mehrfach wegen des starken Schäumens und der Klebrigkeit der Lösung als kolloid bezeichnet worden. Diese Annahme hat sich nicht ganz bestätigt.

Zunächst ergab sich nämlich, daß Saponinlösungen optisch homogen sind. Im Ultramikroskop erscheint bei 1%iger Lösung stets nur ein schwarzes Feld, man sieht keine Lichtpunkte, ja nicht einmal einen Lichtkegel. Dies ändert sich auch nach Zusatz von Chlorbarium nicht. Auch ein Kollodiumfilter, welches ein Goldsol von schon sehr geringer Teilebengröße zurückhie't, ließ eine Saponinlösung passieren. Das Saponin dialysiert auch durch Pergamenthülsen (Schleicher und Schöll 579).

Da Mercks Saponin noch über $2\frac{1}{2}$% Asche enthält, waren Gefrierpunktbestimmungen nicht verwertbar. Eine längere Dialyse scheitert an der Unbeständigkeit der Lösungen.

Diese Saponinlösungen stehen also schon mindestens an der Grenze der kolloiden gegen die krystalloiden Lösungen. Ich versuchte auf andere Weise einiges über die Eigenschaften dieser Lösungen zu ermitteln.

Die elektrische Ladung des Saponins ist negativ, es geht im Strom zur Anode. Die Oberflächenspannung des Wassers setzt es, wie fast sämtliche anderen Substanzen herab, wie folgende Tabelle zeigt.

Man kann nicht umhin, auf den Parallelismus zwischen Speicherungsfähigkeit und Oberflächenaktivität aufmerksam zu werden, der auch hier sich aus dem Vergleich dieser Tabelle mit den S. 248 und 249 gegebenen ergibt. Das nicht gespeicherte Strophantin ist auch die einzige nicht oberflächenaktive Substanz. Und das am Ende

der Reihe stehende Digitalin Merck ist zugleich der speicherungsfähigste und oberflächenaktivste Körper.

Bemerkung: Die Substanzen wurden in Ringerlösung untersucht. Benutzt wurde ein Traubesches Stalagmometer.

	Tropfenzahl	Temperatur
Aqua destillata	61,5	20°
Ringerlösung	61,0	20°
$\frac{n}{598} = {}^{1}/_{1000}$ g-Strophantin (Thoms)	61,0	20°
${}^{1}/_{1000}$ Erythrophlein	77,0	20,5°
$\frac{n}{600} = {}^{0,72}/_{1000}$ Saponin (Merck)	67,0	20,5°
${}^{1}/_{1000}$ Digitalin (Merck)	84,0	20,5°

Die Viskosität (mit Ostwalds Viskosimeter gemessen) ist etwa die einer gleich konzentrierten Eiweiß- oder Glykogenlösung:

$H_2O = 1,0$
1% Saponin = 0,98 10% Saponin = 1,43
1,6% Eiweiß = 0,92
3,0% Eiweiß = 1,04
1% Glykogen = 1,04 10% Glykogen = 1,68.

Das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = 28,6°$.

Die bei nicht eigentlich kolloidalem Charakter doch erhebliche Oberflächenaktivität erhellt noch aus folgenden Beobachtungen.

Bei Durchleiten von SH_2 durch eine Saponin-Kupfersulfatlösung entsteht ein sehr stabiles Kupfersulfatsol, welches durch die verschiedensten ein-, zwei- und dreiwertigen Chloride (Na, Ca, Al, NH_4) nicht fällbar ist.

Umgekehrt werden Goldsole durch Saponin gefällt.

Ölemulsionen, Kohlesuspensionen werden stabilisiert, Albuminfällungen bleiben in Gegenwart von Saponin fein verteilt, flocken nicht. Verwandte Beobachtungen haben schon Kobert (Beitr. z. Kenntnis d. Saponinsubstanzen, Stuttgart, Enke, 1904) und Heidenhain (Pflügers Archiv Bd. 96, 1902) mitgeteilt.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Die Aktivglykoside von Digitalisblättern verschiedener Abstammung und einiger Galenika des Handels in quantitativer Messung.

Von

Dr. Ernst Meyer.

Inhalt.

Die vorliegende Mitteilung ist die Fortsetzung der Untersuchungen von W. Straub: Die Mengen der wirksamen Bestandteile in Digitalissamen und Digitalisblatt[1]), auf die hier kurz Bezug genommen werden muß.

Straub unternahm, auf den chemischen Arbeiten von Kiliani[2]) und von Kraft[3]) fußend, die quantitative Aufarbeitung des Digitalisblattes mit Hilfe einer Kombination der chemischen Trennung mit den physiologischen Meßmethoden.

Durch Behandlung mit kaltem Wasser konnten dem Blatt zuerst die wasserlöslichen Aktivglykoside »Gitalin« und Digitalein entzogen werden, die nachträgliche Behandlung mit Alkohol liefert das in Wasser praktisch ganz unlösliche Digitoxin. Die Kaltwasserfraktion

---

1) Dieses Archiv Bd. 80, S. 52, 1915.

2) Arch. d. Pharmazie 251, 565 (Entwurf einer Digitalisanalyse).

3) Ebenda 250, 118.

läßt sich durch Ausschütteln mit Chloroform abermals zerlegen in das chloroformlösliche »Gitalin« und das chloroformunlösliche Digitalein.

So fand Straub, daß das trockene Digitalisblatt der Pharmakopeware rund 1% Aktivglykosid enthält, von denen etwa 66% die wasserlöslichen Anteile »Gitalin« + Digitalein ausmachen, während der Rest Digitoxin ist. Der wasserlösliche Anteil besteht etwa zur Hälfte aus »Gitalin«, so daß 100 g trockener Folia etwa enthalten:

»Gitalin« = 0,33 g
Digitalein = 0,33 »
Digitoxin = 0,33 »

Das von Straub verarbeitete Material waren die Folia titrata von Cäsar und Loretz aus dem Jahre 1915. Dieses auf einen bestimmten Fockeschen Titer eingestellte Blattpulver ist Mischmaterial von Pflanzen, die in sich ganz verschieden sein können. Auf Veranlassung von Prof. Straub habe ich nach den von ihm ausgearbeiteten Bearbeitungsmethoden Blätter von Einzelpflanzen verschiedensten Alters und Standortes gemessen. Daran anschließend wurden einige Galenika des Handels hauptsächlich auf ihren Gehalt an »Gitalin« untersucht, weil ja dieses Glykosidgemenge äußerst labil ist und bei der fabrikmäßigen Darstellung der Präparate ebenso zugrunde gehen kann, wie es nach Straub auch bei der Infusbereitung zum Teil verschwindet.

1. Methodisches.

Zur Wertbestimmung der Blätter und Galenika benutzte ich ausschließlich die zeitlose Methode von Houghton[1]), die sich in der Straubschen Untersuchung als die für quantitative Messung unter Zugrundelegung eines Reinsubstanztiters allein anwendbare ergeben hatte.

Es wurden auch sonst dieselben Versuchsbedingungen eingehalten, wie sie Straub (a. a. O.) angegeben hat. Nur wurde die obere Grenze der injizierten Gesamtmenge, die Straub auf 0,5 ccm festsetzte, einige Male überschritten bei Untersuchung sehr verdünnter Extrakte und aus Mangel an entsprechend kleinen Fröschen. Es ergab sich, daß die Genauigkeit der Methode dadurch noch in keiner Weise beeinträchtigt wurde. Es dürfte wohl überhaupt als wünschenswert erscheinen, die Höchstvolumina des injizierten Extraktes pro Gramm Frosch anzugeben. Nach meinen Erfahrungen kann noch — ohne die Genauigkeit der Methode zu beeinträchtigen — 0,030 ccm

1) Houghton, Journ. Americ. Med. Assoc. 1898.

Flüssigkeit pro Gramm Frosch injiziert werden. Unter diesen Bedingungen erreichte ich, daß zwischen der Dosis letalis minima und der eben nicht mehr tödlichen Dosis ein Unterschied von 5—10 % besteht. Ich bezeichne dieses als die Schärfe der Methode.

Herbert Walter[1]), der sich der gleichen zeitlosen Methode bediente, injizierte sogar bis zu 2 ccm Flüssigkeit. Da ich niemals in die Lage kam, mehr als 1 ccm in einen Frosch injizieren zu müssen, kann ich kein Urteil darüber abgeben, ob so große Mengen von 2 ccm die Genauigkeit der Methode beeinträchtigen; jedenfalls wird man aber trachten, mit der jeweils kleinsten Flüssigkeitsmenge auszukommen.

Es ist längst bekannt, daß die Empfindlichkeit der Frösche gegen Digitalis jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist (Focke[2])); ich lasse deshalb meine Erfahrungen zu diesem Punkte hier folgen. Im Spätherbst gefangene Frösche[3]), also der übliche Wintervorrat der Laboratorien, sind bis Mitte Juni brauchbar. Von Ende Juni an reagieren die Frösche wechselnd, besonders aber zieht sich die Entscheidung, ob die tödliche Dosis überschritten war oder nicht, oft tagelang hinaus; außerdem sind die um diesen Zeitpunkt sehr abgemagerten Frösche ganz entschieden empfindlicher als vorher. Dagegen sind auch noch im Juli Frösche sehr wohl brauchbar, die im Juni frisch gefangen sind, wie ich vermittels Titerstellungen mit reinem Strophanthin, 100 % Kaltextrakt (Fluidextrakt) und 4 % Kaltextrakt von Fol. titrata (Cäsar und Loretz) feststellen konnte. Wie folgende Tabellen veranschaulichen, erzielte ich bei meinen Untersuchungen im Juli mit im Juni gefangenen Fröschen die gleichen Ergebnisse wie im Oktober bis Dezember mit im Oktober gefangenen Fröschen.

Tabelle 1.

k-Strophanthinlösung 1 : 10 000 (Präparat Boehringer).

Fang der Frösche	Zeit der Versuche	Dosis letalis minima pro Gramm Frosch ccm	Nicht mehr tödliche Dosis	Titer pro Gramm Frosch g Strophanthin
Oktober 1915	30. V. 1916	0,007	0,0065	0,000 000 675
Juni 1916. .	10. VII. 1916	0,008	0,007	0,000 000 75
Oktober 1915	27. VII. 1916	0,003	—	> 0,000 000 3
Juni 1916. .	27. VII. 1916	0,008	0,007	0,000 000 75

1) H. Walter, Inaug.-Dissert. Rostock 1914, S. 35.

2) Focke, Arch. d. Pharmazie 241, 669 ff.

3) Ausschließlich Rana temporaria.

Also: Winterfrösche geben noch brauchbare Resultate Ende Mai, dagegen nicht mehr Ende Juli. Im Juni gefangene Frösche ergeben im Juli brauchbare Resultate. Die Zahlen sind in vielen Messungen kontrolliert; ich gebe nur, um Platz zu sparen, diese wenigen.

Tabelle 2.

100 % Kaltextrakt von Folia Digitalis.

Fang der Frösche	Zeit der Versuche	Dosis letalis minima pro Gramm Frosch ccm	Nicht mehr tödliche Dosis	Titer pro Gramm Frosch ccm
Juni 1916. .	3. VII. 1916	0,01 950	0,018 75	0,019 175
Juni 1916. .	18. VII. 1916	0,01 875	0,017 50	0,018 125
Oktober 1916	21. XI. 1916	0,01 950	0,018 50	0,019 000

D. h.: Gleichwertigkeit der Sommer- und Winterfrösche.

Tabelle 3.

4 % Kaltwasserextrakt von Folia titrata.

Fang der Frösche	Zeit der Versuche	Dosis letalis minima pro Gramm Frosch ccm	Nicht mehr tödliche Dosis	Titer pro Gramm Frosch ccm
Oktober 1915	20. V. 1916	0,020	0,018	0,0190
Oktober 1916	20. X. 1916	0,020	0,019	0,0195

Also: Gleichwertigkeit der Winterfrösche bei Versuchen Ende Mai des folgenden Jahres und frisch gefangener Oktoberfrösche bei Versuchen im gleichen Monat.

Wie schon oben bemerkt, werden Sommerfrösche endlich überempfindlich; ich habe versucht, die Tiere wieder zur normalen Empfindlichkeit zu bringen, indem ich sie fütterte (Regenwürmer) oder für 8 Tage im Kühlraum bei + 4° behielt. Beide Verfahren hatten nicht den erwünschten Erfolg, so daß man wohl die Überempfindlichkeit in irgendeine Beziehung zur jahreszeitlichen Konstitution der Tiere bringen muß. Jedenfalls ergibt sich die Forderung, physiologische Wertbestimmungen zwischen Ende Mai und Anfang Oktober zu unterlassen.

Hier muß noch einer Beobachtung gedacht werden, die nicht ohne praktische Bedeutung ist. Ich habe gewöhnlich die normale

Empfindlichkeit meiner Tiere mit k-Strophanthin festgestellt. Unstimmigkeiten in der Wertbestimmung von Foliamaterial im Juni veranlaßten mich, die Empfindlichkeit für »Gitalin« zu prüfen. Dabei fand ich, daß »strophanthinrichtige« Frösche falsche, und zwar zu niedrige »Gitalin«werte gaben. Man wird also die Frösche in den kritischen Monaten mit der jeweilig in Frage stehenden Reinsubstanz prüfen müssen. Da Schmiedeberg den Vorschlag gebracht hat, Foliamaterial auf Strophanthin einzustellen, wird man an obiges denken müssen.

Die unten veröffentlichten Ergebnisse beruhen auf Untersuchungen an solchen einwandfreien Fröschen in einwandfreier Zeit.

2. Untersuchungen von Blättern ein- und zweijähriger Pflanzen verschiedenen Standortes zu verschiedenen Perioden des Wachstums.

a) Trockengehalt.

Ein wesentlicher Unterschied im Wassergehalt der Blätter verschiedener Pflanzenindividuen besteht nicht, wenn wir die Blätter von Pflanzen, die jünger als 3 Monate sind, ausschließen. Insbesondere sei betont, daß der Wassergehalt der Blätter ein- und zweijähriger Pflanzen der nämliche ist (s. Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4.

Wassergehalt von Blättern von Pflanzen im ersten Jahre.

Nr.	Standort	Gesät	Geerntet	Alter Tage	Frischgewicht g	Trockengewicht g	Trockensubstanz %	Wasser %
I	Treibhaus	17. III. 1916	5. V. 1916	49	36,0	2,70	7,5	92,5
II	Zoolog. Garten des Instituts	verwildert (überwintert)	6. V. 1916	—	50,0	7,60	15,2	84,8
III	Treibhaus	17. III. 1916	10. V. 1916	54	15,0	1,22	8,1	91,9
XXI	»	17. III. 1916	10. VI. 1916	85	20,0	1,85	9,25	90,75
XXVIII	Versuchsgarten	26. II. 1916	8. VII. 1916	143	62,0	8,40	13,5	86,5
XXIX	»	17. III. 1916	12. VII. 1916	117	39,0	6,20	15,9	84,1
XXXI	»	17. III. 1916	15. VII. 1916	120	12,5	2,25	18,0	82,0
XXXVI	»	17. III. 1916	27. VII. 1916	101	51,0	8,10	15,9	84,1
XXXVII	»	17. III. 1916	27. VII. 1916	131	44,5	7,90	17,7	82,3
XXVIII	»	wild (überwintert)	27. VII. 1916	—	58,0	9,00	15,5	84,5
XXXIX	»	»	27. VII. 1916	—	81,0	13,20	16,3	83,7
XL	»	»	14. VIII. 1916	—	99,0	19,70	19,9	80,1
XLI	»	»	14. VIII. 1916	—	122,0	23,10	18,9	81,1
XLII	»	»	26. VIII. 1916	—	21,2	3,60	17,0	83,0
XLIII	»	»	26. VIII. 1916	—	20,0	3,30	15,6	83,5
Mittelwert der über 100 Tage alten Pflanzen:							16,6	83,4

Tabelle 5.

Wassergehalt von Blättern zweijähriger Pflanzen.

Nr.	Standort	Stadium	Geerntet	Frischgewicht g	Trockengewicht g	Trockensubstanz %	Wasser %
X	Versuchsgarten	noch nicht blühend	23. V. 1916	24,0	3,2	13,3	86,7
XXIV	Münstertal	beginnende Blüte	12. VI. 1916	28,0	4,0	14,3	85,7
XXV	»	»	12. VI. 1916	34,0	5,2	15,3	84,7
XXXII	Versuchsgarten	reife Samen	21. VII. 1916	24,0	4,5	18,7	81,3
XXXV	Münstertal	unreife Samen	23. VII. 1916	24,0	4,5	18,7	81,3
XX	Versuchsgarten	blühend	9. VI. 1916	28,5	4,5	15,8	84,2
XXII	»	»	10. VI. 1916	24,5	4,5	18,4	81,6
					Also Mittelwert:	16,3	83,7

Folgerung aus Tabelle 4 und 5: Übereinstimmung des Wassergehaltes vom vierten Monat an.

b) Messung der Aktivglykoside der Blätter.

Die Messungen der Aktivglykoside der Blätter hatte zunächst zum Ziele, die etwaige Veränderung des Gehaltes der Glykoside in den Blättern während des Wachstums zu ermitteln. Dabei war ich insbesondere darauf bedacht, Vergleichswerte zwischen ein- und zweijährigen Pflanzen zu erhalten.

Die Untersuchungen ergaben, daß kein Unterschied zwischen den Durschschnittswerten der ein- und zweijährigen Pflanzen besteht, wie ein Vergleich der Tabellen 6 und 7 zeigt, und daß die Individuen sowohl der ein- wie der zweijährigen Pflanzen — wie ja bekannt — an sich sehr verschiedene Mengen an Aktivglykosiden aufweisen. Eine Abhängigkeit des Gehaltes von dem Alter der Pflanzen konnte ich nicht auffinden, ebensowenig zeigte sich eine Abhängigkeit vom Standort. Zeigten doch verschiedene Pflanzen[1]), die dicht nebeneinander gewachsen waren, sehr große Schwankungen.

Es soll insbesondere auch betont werden, daß der »Gitalin«-gehalt der ein- und zweijährigen Pflanzen im Durschschnitt der gleiche ist.

Morphologischen Abnormitäten, wie haarfreie breite Blätter oder veränderte Blütenrispe (Peloren), gehen keine auffindbaren Veränderungen bezüglich des Gehaltes an Aktivglykosiden parallel. Die Wirksamkeit dieser Blätter liegt innerhalb der Grenzen, die durch die übrigen von mir untersuchten Blätter gezogen sind.

1) S. Tabelle 7, Nr. XXIV, XXV, XXVI und XXXIII, XXXIV und XV, XVI, XVII.

Der »Gitalin«gehalt schwankt zwischen 60,4 und 100%. Zur Erklärung des Gitalinwertes von 100% s. S. 274.

Als Resultat dieser Messungen an Individuen ergibt sich also, daß tatsächlich, wie schon andere Autoren mit relativen Messungen gefunden haben, auch im absoluten Gehalt große Verschiedenheiten der Mengen der Aktivglykoside bestehen, daß insbesondere auch die Summanden der einzelnen Gesamtmengen recht variieren. Die große Bedeutung der physiologischen Titerstellung der Folia wird dadurch klar; wenn auch einschränkend bemerkt werden muß, daß gleichwertige Folia titrata in ihren Teilwerten der einzelnen Glykoside immer noch verschieden sein können.

Tabelle 6.

Gehalt erstjähriger Pflanzen an Aktivglykosiden.

Nr.	Standort	Gesät	Geerntet	Kaltextrakt F.-D.[1]	Gereinigter Kaltextrakt[2]) F.-D.	Gereinigter Kaltextrakt[2]) %	Digitoxin F.-D.	Datum der Untersuchung
XXI	Treibhaus	—	10. VI. 1916	4000	3571	89,3	1000	10. VI. 1916
XXIX	Versuchsgarten	17. III. 1916	12. VII. 1916	3802	2500	65,7	—	12. bis 16. VII. 1916
XXIX	»	17. III. 1916	12. VII. 1916	3849	3849	100,0	1429	14. X. 1916
XXVIII	»	26. II. 1916	8. VII. 1916	5636	4919	87,2	1429	10. X. 1916
XXXI	»	—	15. VII. 1916	2222	1429	64,3	572	16. X. 1916
XXXVI	»	17. IV. 1916	27. VII. 1916	5000	5000	100,0	—	3. XI. 1916
XXXVIII	»	wild	27. VII. 1916	6060	4444	73,3	1429	24. X. 1916
XXXIX	»	»	27. VII. 1916	3448	2083	60,4	1818	17. X. 1916
XL	»	»	14. VIII. 1916	5888	—	—	—	—
			Also Mittelwert:	4436	3474		1279	

1) F.-D. = Froschdosis = tödliche Dosis pro 1 g Frosch in absoluten Werten:

1 F.-D. »Gitalin« = 0,000 005 85 g,
1 » Digitoxin = 0,000 003 65 g,
1 » Digitalein wahrscheinlich = »Gitalin«.

2) Bemerkung von W. Straub: Die in dieser Reihe enthaltenen Werte wurden ursprünglich für »Gitalin« gehalten. Sie wurden gewonnen nach einem von mir vorgeschlagenen Verfahren (vgl. S. 273 dieser Arbeit). Erst nachdem die Meyerschen Untersuchungen dieses Kapitels fertig waren, erkannte ich, daß mit meinem Verfahren außer »Gitalin« noch ein großer Teil Digitalein abgeschieden wird. Daher die Bezeichnung »gereinigter Kaltextrakt«. Dieser Extrakt enthält jedenfalls alles »Gitalin«, er dürfte seiner qualitativen Zusammensetzung nach etwa dem Digalen des Handels entsprechen.

Tabelle 7.

Gehalt zweijähriger Pflanzen an Aktivglykosiden.

Nr.	Standort	Entwicklungs-zustand	Geerntet	Kalt-extrakt F.-D.	Gereinigter Kaltextrakt[1]) F.-D.	%	Digi-toxin F.-D.	Datum der Untersuchung
X	Versuchs-garten	noch nicht blühend	23. V. 1916	4000	3951	98,7	1000	23.—30. V. 1916
XVIII	»	blühend	5. VI. 1916	4651	—	—	1041	—
XIV	»	beginnende Blüte	26. V. 1916	4000	4000	100,0	1041	30. V. 1916
XXII	»	blühend	10. VI. 1916	4545	3571	78,5	1205	13. VI. 1916
XVI	Schloßberg	»	4. VI. 1916	6250	4630	74,08	1090	7.—9. VI. 1916
XVII	»	»	4. VI. 1916	7142	5550	77,7	1333	7.—9. VI. 1916
XV	»	»	4. VI. 1916	4651	4166	89,5	1000	7.—10. VI. 1916
XIX	Ober-Münstertal	»	12. VI. 1916	4762	4348	91,1	1515	7. VI. 1916
XX	Versuchs-garten	»	9. VI. 1916	3704	—	—	—	13. VI. 1916
XXIV	Ober-Münstertal	beginnende Blüte	12. VI. 1916	4115	—	—	839	7.—10. VI. 1916
XXV	»	»	12. VI. 1916	4115	—	—	—	—
XXVI	»	»	12. VI. 1916	1818	—	—	534	8.—11. VI. 1916
XXXIII	»	unreife Samen	23. VII. 1916	4706	—	—	1052	30. X. 1916
XXXIV	»	»	23. VII. 1916	3500	—	—	—	19. X. 1916
XXXII	Versuchs-garten	reife Samen	21. VII. 1916	2000	1279	63,9	572	12. X. 1916
			Also Mittelwert:	4264	3937		1018	

Wie Tabelle 6 und 7 zeigen, besteht kein Unterschied zwischen dem Gehalt an Aktivglykosiden erst- und zweijähriger Pflanzen. Da, wie oben gezeigt wurde, auch das Trockengewicht das gleiche ist, so dürfte sich bei dem großen Blätterreichtum erstjähriger Pflanzen (Anfang Oktober 300—400 g Frischgewicht pro Pflanze) empfehlen, letztere zur Gewinnung der Aktivglykoside zu benützen und nicht erst die Blütezeit abzuwarten. Diese Ausnützung der einjährigen Pflanzen dürfte allerdings nur möglich sein bei Anlegung von Digitaliskulturen, wo jede Verwechslungsmöglichkeit ausgeschlossen ist.

3. Ausbeute bei fraktionierter Erschöpfung der Droge mit Kaltwasser, insbesondere bezüglich der »Gitalin«fraktion.

Zu technisch-präparativen Zwecken ist es wünschenswert, zu wissen, unter welchen ökonomischen Bedingungen mit Kaltwasser

1) S. S. 267 Anmerkung.

eine praktische Erschöpfung des Blättermaterials zu erreichen ist. Wie Straub[1]) im kleinen gezeigt hat, ist die 6stündige Ausschüttelung der Blätter mit der 25fachen Menge Wasser und die darauffolgende 6stündige Ausschüttelung der zwischen Filtrierpapier scharf abgepreßten Blätter mit der 25fachen Menge 50%igen Alkohol die schonendste und zugleich erschöpfende Extraktionsmethode der Digitalisblätter, schonend besonders in bezug auf das »Gitalin«, das, wie Straub an gleicher Stelle gezeigt hat, durch die Infusion lege artis z. T. zerstört wird.

Sämtliche Versuche, die Aktivglykoside aus den Blättern mit weniger als der von Straub geforderten 25fachen Menge Wasser zu extrahieren, schlugen fehl. Es zeigte sich, daß der Kaltwasserextrakt nie eine höhere Konzentration an Aktivglykosiden als 1:3020 erreichte, ganz gleichgültig, ob die Blätter mit der gleichen, der 7fachen oder der 25fachen Menge extrahiert wurden. Für die Ausbeute ist also ein großer Überschuß von Wasser nötig, etwa 5mal so viel als nach der Wasserlöslichkeit des Gitalins (1:600) und des noch viel leichter wasserlöslichen Digitaleins zu erwarten wäre. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß das Wasser auch dazu dient, die Glykoside in den getrockneten Blättern in wasserlösliche Form überzuführen (s. S. 279 unten).

Versuch 1.

500 g getrocknete Blätter[2]) geben an 500 g Wasser durch Schütteln bei Zimmertemperatur 25641 F.-D. ab, wasserlösliches Aktivglykosid (Gitalin und Digitalein). Da 0,000006 g »Gitalin« 1 g Frosch töten und der Titer des Digitalein nach Straub nicht viel von dem des Gitalin verschieden sein kann, sind in 500 g Kaltwasserextrakt 25641 × 0,000 006 g = 0,153 846 g Aktivglykosid bzw. »Gitalin« enthalten. Das entspricht einer Konzentration von 1:3250.

Versuch 2.

1000 g getrocknete Blätter geben an 1000 g Wasser durch Schütteln bei Zimmertemperatur 55173 F.-D. ab. Da 0,000 006 g »Gitalin« 1 g Frosch töten, sind in 1000 g Kaltwasserextrakt 55173 × 0,000 006 g = 0,331 038 g Aktivglykosid bzw. »Gitalin« enthalten. Das entspricht einer Konzentration von 1:3020.

Versuch 3.

500 g getrocknete Blätter geben an 3500 g Wasser durch Schütteln bei Zimmertemperatur 184 210 F.-D. ab. Da 0,000 006 g »Gitalin« 1 g Frosch töten, sind in 500 g Kaltwasserextrakt 184210 × 0,000 006 g = 1,105 260 g Aktivglykosid bzw. »Gitalin« enthalten. Das entspricht einer Konzentration von 1:3167.

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, S. 59ff.

2) Material von Cäsar und Loretz, Harzblätter, Fabrikware, nicht Folia titrata.

Resultat: Die in kaltem Wasser löslichen Aktivglykoside gehen nie in höherer Konzentration als $^{1}/_{3000}$ in das Lösungsmittel.

4. Gehalt der Einzelfraktionen an wasserlöslichen Aktivglykosiden bei sukzessiver Kaltwasserextraktion.

A. 1000 g getrocknete, gepulverte Digitalisblätter werden 5 mal mit je 1000 g Wasser extrahiert, nach jeder Extraktion wird die Flüssigkeit möglichst scharf von dem Blätterpulver abgepreßt. Nach der 5 maligen Extraktion werden die Blätter ein sechstes Mal mit nunmehr 20 kg Wasser extrahiert:

I. Extraktion.

Titer (0,01875 + [1]); 0,0175 ○ [2]) = 0,018125 ccm pro Gramm Frosch.
1000 ccm Wasser erxtrahieren . . . . = 55 173 F.-D.
520 ccm Flüssigkeit bleiben als Porenvolumen zwischen den Blättern zurück und sind also noch in der II. Extraktion enthalten; also 520 ccm Porenvolumen . . . . = 28 699 F.-D.

II. Extraktion.

Titer (0,0275 +; 0,025 ○) = 0,026 25 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 1060 ccm.
1000 ccm + 520 ccm Porenvolumen von I = 1520 . . = 57 904 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von I (520 ccm) . . . . . . = 28 699 »
Also hat II neu extrahiert . . . . = 29 205 F.-D.
460 ccm Porenvolumen enthalten also . . . . = 17 524 F.-D.

III. Extraktion.

Titer (0,028 +; 0,027 ○) = 0,0275 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 1000 ccm.
1000 cm + 460 ccm Porenvolumen von II = 1460 ccm = 53 091 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von II (460 ccm) . . . . . = 17 524 »
Also hat III neu extrahiert . . . . = 35 567 F.-D.
460 ccm Porenvolumen enthalten also . . . . = 16 727 F.-D.

IV. Extraktion.

Titer 0,0375 +; 0,035 ○) = 0,036 25 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 1000 ccm.
1000 ccm + 460 ccm Porenvolumen von III = 1460 ccm = 40 275 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von III (460 ccm). . . . . . = 16 727 »
Also hat IV neu extrahiert . . . . = 23 548 F.-D.
460 ccm Porenvolumen enthalten also . . . . = 12 689 F.-D.

1) + = tödlich wirkend.
2) ○ = nicht tödlich wirkend.

V. Extraktion.

Titer (0,0375 +; 0,035 ○) = 0,03625 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 950 ccm.

1000 ccm + 460 ccm Porenvolumen von IV = 1460 ccm	=	40 275 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von IV (460 ccm)	=	12 689 »
Also hat V neu extrahiert	=	27 586 F.-D.
510 ccm Porenvolumen enthalten also	=	14 069 F.-D.

VI. Extraktion.

Titer (0,07 +; 0,06 ○) = 0,065 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 19 500 ccm.

20 000 ccm + 510 ccm Porenvolumen von V = 20 510 ccm	=	315 580 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von V (510 ccm)	=	14 069 »
Also hat VI neu extrahiert	=	301 511 F.-D.

Zusammenfassung.

I.	Extraktion:	1 000	ccm	Wasser	=	55 173 F.-D.
II.	»	1 000	»	»	=	29 205 »
III.	»	1 000	»	»	=	35 567 »
IV.	»	1 000	»	»	=	23 548 »
V.	»	1 000	»	»	=	27 586 »
VI.	»	20 000	»	»	=	301 511 »
	Summa	25 000	ccm	Wasser	=	472 590 F.-D.

1000 g Folia geben bei der soeben angeführten fraktionierten Extraktion an 25,0 kg Wasser 472 590 F.-D. ab. Werden Blätter der gleichen Sendung nur einmal, aber mit der 25 fachen Menge Wasser extrahiert, so töten 0,05 ccm des Kaltwasserextrakts 1 g Frosch, während 0,04 ccm nicht töten. Also Titer 0,045. 1000 g Folia geben also bei einmaliger Extraktion mit 25,0 kg Wasser an dieses 555 500 F.-D. ab.

Resultat: Bei fraktionierter Erschöpfung enthalten die ersten Fraktionen nicht etwa den Hauptanteil, sondern nur so viel als nach der Löslichkeit der Aktivglykoside zu erwarten ist.

B. 500 g Folia Digitalis werden 3 mal mit je 3500 ccm Wasser extrahiert, und zwar bleiben bei der ersten Extraktion die Blätter 15 Stunden, bei der zweiten und dritten Extraktion je 3 Stunden mit dem Wasser in Berührung. Nach der 3 maligen Extraktion werden die Blätter noch ein viertes Mal mit 10,5 kg Wasser extrahiert. Somit werden die Blätter mit der 20 fachen Menge Wasser extrahiert.

I. Extraktion.

Titer (0,0195+; 0,0185○) = 0,019 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 3500 ccm.
In 3500 ccm Flüssigkeit sind enthalten . . . . = 184 210 F.-D.
Als Porenvolumen bleiben zurück 325 ccm . . . . = 17 105 F.-D.

II. Extraktion.

Titer (0,03+; 0,028○) = 0,029 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 3420 ccm.
3500 ccm + 325 ccm Porenvolumen von I = 3825 ccm = 131 870 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von I (325 ccm) . . . . . . = 17 105 »
Also hat II neu extrahiert . . . . = 114 765 F.-D.
Porenvolumen (3825—3420) = 405 ccm . . . . . . = 13 965 F.-D.

III. Extraktion.

Titer[1]) 0,075 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 3450 ccm.
3500 + 405 ccm Porenvolumen von II = 3905 ccm . . = 52 067 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von II (405 ccm) . . . . . . = 13 965 »
Also hat III neu extrahiert . . . . = 38 102 F.-D.
Porenvolumen (3905—3450) = 455 ccm . . . . = 6 067 F.-D.

IV. Extraktion.

Titer[2]) 0,2375 ccm pro Gramm Frosch.
Abgepreßte Flüssigkeit 10 400 ccm.
10 500 ccm + 455 ccm Porenvolumen von III = 10 955 ccm = 46 127 F.-D.
Davon ab Porenvolumen von III (455 ccm) . . . . . . = 6 067 »
Also hat IV neu extrahiert . . . . = 40 060 F.-D.

Zusammenfassung.

I. Extraktion:	3 500 ccm	Wasser	=	184 210	F.-D.
II. »	3 500 »	»	=	114 765	»
III. »	3 500 »	»	=	38 102	»
IV. »	10 500 »	»	=	40 060	»
Summa	21 000 ccm	Wasser	=	377 137	F.-D.

Wie diese Zusammenstellung zeigt, gehen in die beiden ersten Extrakte 298 975 F.-D. = 78 % der Gesamtextraktion ein. Das ver-

1) Da 0,035 ccm pro 1 g Frosch unwirksam waren, wurden 25 ccm auf 10 ccm eingeengt. 0,032 ccm des eingeengten Extraktes töteten; 0,028 ccm töteten nicht. Also Titer der III. Extraktion = 0,03 × 2,5 = 0,075 ccm.

2) 25 ccm von IV wurden auf 2,5 ccm eingeengt. Davon töteten 0,020 ccm, 0,018 ccm töteten nicht. Also Titer der IV. Extraktion = 0,019 × 12,5 = 0,2375 ccm.

wandte Blättermaterial war weniger wirksam als Folia titrata. Für diese der Ernte von 1915 würden 625000 F.-D. zu erwarten sein. Die »Gitalin«unterfraktionen[1]) nach Straubs Methode der einzelnen Extraktionen hatten folgende Werte:

I. Extraktion	124 550 F.-D.	= 67,7 %	des Kaltwasserextraktes
II. »	68 958 »	= 60,0 »	»	»
III. »	13 168 »	= 34,6 »	»	»
IV. »	21 000 »	= 52,4 »	»	»

5. Reinigung der wasserlöslichen Aktivglykoside von den harzigen Beimengungen des Kaltwasserextraktes.

Überall wo nicht ein höhere Konzentration ausdrücklich angegeben ist, geschah die Totalextraktion der Blätter durchweg nach der schon oben angeführten, von Straub befolgten Methode: 6stündiges Schütteln von 4 g Blättern mit 100 ccm kaltem Wasser, darauf 6stündiges Schütteln der vom Wasser scharf abgespreßten Blätter mit 100 ccm 50 %igem Alkohol.

Zur Gewinnung der »Gitalin«fraktion aus dem Kaltwasserextrakt bediente ich mich nicht mehr der Methode, die einst Kraft[2]) benutzte, als er zum ersten Male das »Gitalin« aus den Blättern gewann, sondern es wurde versucht, mit einer von Straub erdachten Methode, die derselbe in der schon oben mehrmals erwähnten Arbeit kurz andeutete, und welche einen bedeutend einfacheren Weg darzustellen schien, das »Gitalin« befreit vom Digitalein und den färbenden Beimengungen zu gewinnen. Brachte auch diese Methode nicht den gewünschten Erfolg, so führte sie doch zu für die Digitalischemie nicht ganz uninteressanten Tatsachen. Deshalb sei sie hier ausführlich mitgeteilt.

20 ccm des 4 %igen Kaltwasserextraktes werden in einer Schale im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure auf etwa 2—3 ccm eingeengt. Der zurückbleibende dünne braune Sirup wird zur Neutralisation der »Digitalissäure« mit der nötigen Menge trockenem Natriumkarbonat versetzt und 5—10 Minuten im Erlenmeyerkolben mit 50 ccm reinstem Chloroform geschüttelt; darauf wird allmählich fein gepulvertes, vollständig wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt, bis es sämtliches Wasser gebunden und sich wieder vollständig pulvrig am Boden abgesetzt hat. Es reißt nicht nur das Wasser an sich, sondern

1) S. S. 275 unten.

2) Kraft, Arch. d. Pharm. 250, 118. Die Kraftsche Patentschrift ist recht allgemein gehalten, so daß vermutlich Arbeitsweisen, wie die Straubsche, noch unter den Anspruch Krafts fallen würden.

nimmt auch die harzigen Beimengungen mit, so daß wir über dem vollständig pulvrigen gelb gefärbten Natriumsulfat eine völlig farblose Lösung von Aktivglykosid im Chloroform haben.

Bemerkung dazu von W. Straub. Diese oben beschriebene Methode der bequemeren Abtrennung des »Gitalins« aus dem braunen Kaltwasserextrakt hatte die Annahme zur Voraussetzung, daß das Digitalein in Chloroform ganz unlöslich ist. Dies scheint aber für meine Arbeitsmethode nicht mehr zutreffend zu sein, wenn es auch für die von Windaus und von Kiliani befolgte gilt. Nachdem es in der Untersuchung von Meyer mehrmals vorkam, daß mit meiner Abscheidungsmethode die gesamten Mengen wasserlöslicher Aktivglykoside in Chloroform übergingen (vgl. oben Tabelle 6 und 7), drängte sich die allerdings kühne Vermutung auf, es möchte bei meiner Behandlungsweise das Digitalein in das Gitalin übergehen, um so mehr als aus dem trocknen Glaubersalzpulver das Digitalein mit Alkohol nicht mehr zu gewinnen war, und andererseits bei einer noch so langen Ausschüttelung des Kaltwasserextraktes mit Chloroform nach der Abscheidung des »Gitalins« nichts mehr Meßbares ins Chloroform übergeht. Aus anderen Gründen hatte ich die Teilungskoeffizienten zwischen Chloroform und Wasser für »Gitalin« Digitalinum verum u. a. bestimmt und gar nicht unbeträchtlich gefunden. Es ist also wahrscheinlich, daß bei der plötzlichen Trocknung des digitaleinhaltigen Sirups in meinem Verfahren die Digitaleinkonzentration in der Wasserphase so hoch wird, daß eine recht merkliche Menge des Glykosids in das schlechtere Lösungsmittel Chloroform übergetrieben wird, um so mehr als von diesem immer eine relativ große Menge zur Verwendung kam.

Ganz kann die Erscheinung jedoch nicht auf diese Weise geklärt werden, wie folgender Versuch ergibt. Ich trocknete den vorher nicht eingeengten Kaltextrakt, so wie er aus der Schüttelmaschine kam, mit einer Mischung von wasserfreiem Glaubersalz und Gips (letzteres zur Vermeidung grober Krystallisationen) und extrahierte das staubtrockene Pulver im Soxhletapparat mehrere Tage lang mit Chloroform, also mit einer unendlich großen Menge des an sich schlechteren Lösungsmittels. Das Resultat entsprach durchaus nicht den Erwartungen, die nach den vorigen Betrachtungen zu hegen waren. Das Chloroform entnahm nämlich nur genau die Menge Aktivglykosid, die beim Ausschütteln aus der dem unveränderten Kaltextrakt nach dem Kraft-Verfahren zu erwarten waren, und das Digitalein konnte dem Rückstand durch nachträgliche Extraktion mit Alkohol auf der Nutsche zusammen mit der eisengrünenden Gerbsäure in der berechneten Menge entzogen werden. Die Summe der Chloroform- und der Alkoholfraktion ergab genau den Titerwert des Kaltwasserextrakts, d. h. des Ausgangsmaterials. Somit handelt es sich bei dem Übergang des Digitaleins in die Chloroformlösung bei meinem Verfahren der raschen Trocknung des Sirups doch noch um etwas Besonderes, das noch einer genaueren Untersuchung bedarf. Sicher ist aber, daß das Digitalein unter meinen Bedingungen in die »Gitalin«fraktion eingeht, wenn ich auch nicht annehmen möchte, daß es in »Gitalin« im chemischen Sinne übergeht. Das Verfahren selbst scheint mir wertvoll im technischen Sinne, denn es liefert aufs rascheste und schonendste wasserklare Lösungen der beiden wert-

vollsten Aktivglykoside ohne jede fremde Beimengung, das gewonnene Produkt hat genau dasselbe Aussehen und dieselbe Zusammensetzung wie die Handelspräparate Digalen und Digipan.

Die Lösung von Aktivglykosid in Chloroform wird vom Natriumsulfat abfiltriert, das Natriumsulfat nochmals mit 10 ccm Chloroform in einer Reibschale verrieben, diese 10 ccm Chloroform zu dem übrigen Chloroform filtriert und das Natriumsulfat noch 2 mal mit je 10 ccm Chloroform auf dem Filter gewaschen, dieses Chloroform mit dem zur Extraktion benutzten vereinigt. Darauf werden die 80 ccm Chloroform im Vakuum bei etwa 30° C[1]) bis auf einen kleinen Rest abdestilliert. Dazu wird die geeignete Menge Wasser gegeben und nun der Rest Chloroform im Vakuum bei 30° C unter ständigem Schütteln, um leicht auftretendes Stoßen zu vermeiden, abdestilliert. Auf diese Weise bringt man die Aktivglykoside, es sind »Gitalin« und »Digitalein«, wie ich unten zeigen werde, sehr leicht in das Wasser hinein, während, wenn man nach Kraft vom trockenen Präparat ausgeht, die Lösung sehr langsam ihren Sättigungspunkt erreicht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß man beim Straubschen Verfahren übersättigte Lösungen erhält, die aus Mangel an Bodenkörper sehr beständig sind. Diese wässerige Lösung der Aktivglykoside benutzte ich zur Injektion der Frösche. Ich habe sie oben als gereinigten Kaltextrakt bezeichnet.

Die Kraftsche Methode der »Gitalin«gewinnung beruht auf der Tatsache, daß das Digitalein bei weitem löslicher in Wasser als in Chloroform ist; denn eine mehrmalige Ausschüttelung des eingeengten Kaltwasserextraktes mit einem sehr großen Überschuß von Chloroform vermag das Digitalein nicht aus dem Wasser herauszuholen[2]). Auch das »Gitalin« bedarf bei dieser Methode eines sehr großen Überschusses an Chloroform, um vollständig aus dem Wasser in das Chloroform hinüberzugehen. Ein ganz anderes Verhalten zeigen diese Aktivglykoside bei der Straubschen Methode, die ich oben ausführlich geschildert habe. Dadurch, daß daß Wasser des eingeengten Kaltwasserextraktes (nebst den harzigen Beimengungen) von Chloroform, mit dem es ausgeschüttelt wurde, durch wasserfreies Natriumsulfat entfernt wird, geht nicht nur das »Gitalin« in einen viel geringeren Überschuß von Chloroform hinein, sondern auch das Digitalein erfährt dabei eine Löslichkeitsveränderung, denn es wird wenigstens zum großen Teil aus dem Wasser in das Chloroform hinübergebracht. Es folgen hier die experimentellen Belege.

1) Oberhalb 30° wird nach Kraft das »Gitalin« zerstört. Arch. d. Pharm. 250.

2) S. auch Windaus Inaug.-Diss. Freiburg i. B. 1899, S. 20.

Experimentelles.

1. 100 ccm 4 % iges Kaltwasserextrakt von Fol. titr. = 5263 F.-D.

a) Davon 20 ccm nach Kraft 2 mal mit je 195 ccm Chlorofonm je 15 Minuten geschüttelt. Sie geben an die 390 ccm Chloroform 646 F.-D. ab. 4 g Fol. titr. (100 ccm Kaltextrakt) also entsprechend 3232 F.-D. Der wässerige Rückstand[1]) enthielt noch 333 F.-D., also pro 4 g Fol. titr. 1665 F.-D.

b) 20 ccm des Kaltextraktes wurden einmal mit 100 ccm Cloroform geschüttelt, nachdem sie auf etwa 2 ccm eingeengt waren. Darauf Entfernung des Wassers und der harzigen Beimengungen durch Natriumsulfat, wie auf S. 273 und 276 angegeben ist (Straub-Verfahren). In die 100 ccm Chloroform gingen 941 F.-D. hinein; pro 4 g Fol. titr. also 4705 F.-D.

In dem Natriumsulfat, das, wie oben bemerkt, außer dem Wasser die harzigen Beimengungen an sich reißt, war kein Aktivglykosid mehr nachzuweisen[2]).

Zusammenstellung.

	Kraft	Straub
Chloroformlösliches	3232 F.-D.	4706 F.-D.
Chloroformunlösliches	1665 »	— »
Summa	4897 F.-D.	4706 F.-D.

2. 100 ccm 4 % iger Kaltwasserextrakt von Fol. titr. = 5128 F.-D. 60 ccm dieses Kaltwasserextraktes wurden auf 37 ccm eingeengt darauf 2 mal mit je 195 ccm Chloroform extrahiert. Die zweite Fraktion, welche isoliert von der ersten untersucht wurde, enthielt nur noch 225 F.-D. (pro 4 g Fol. titr. also 375 F.-D.) erste Fraktion = 1680 F.-D. (pro 4 g Fol. titr. also 2850 F.-D.). Nach der zweimaligen Extraktion mit Chloroform trennte ich den wässerigen Rückstand in zwei Teile, A und B. In A (jeder Teil entsprechend 30 ccm ursprünglichem Kaltextrakt) fand ich nach Krafts Methode noch 450 F.-D. (pro 4 g Fol. titr. also 1485 F.-D.) wasserlösliches chloroformunlösliches Aktiv-glykosid (Digitalein).

Den Teil B (entsprechend 30 ccm ursprünglichem Kaltextrakt) engte ich im Vakuum über Schwefelsäure auf etwa 2 ccm ein. Diesen dünnen braunen Sirup behandelte ich nach Straubs Methode mit Chloroform und Natriumsulfat. Dabei gingen noch 260 F.-D. (pro 4 g Fol. titr. also 780 F.-D.) in das Chloroform hinein.

---

1) Aus dem wässerigen Rückstand werden nach Straub zur physiologischen Titrierung (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 80, S. 80) die Kalisalze durch Ausfällen mit 96 % igem Alkohol, solange bis kein Niederschlag mehr entsteht, entfernt. Vom Niederschlag wird abfiltriert, derselbe 3 mal mit Alkohol gewaschen; die vereinigten Alkoholanteile werden im Vakuum getrocknet, der Rückstand in der geeigneten Menge Wasser gelöst.

2) Ich schüttelte das vom Chloroform befreite Natriumsulfat mit 96 % igem Alkohol, filtrierte nach einigem Stehen den Alkohol ab, verjagte ihn bei 30° C im Vakuum und nahm den Rückstand in wenig Wasser auf. Diese wässerige Lösung erwies sich nicht nur in diesem Falle, sondern auch bei meinen übrigen Untersuchungen vieler anderer Blätter als unwirksam.

Es sind also durch die Behandlung des wässerigen Rückstandes B mit Natriumsulfat 780 F.-D. (pro 4 g Fol. titr.) Aktivglykosid, die vorher chloroformunlöslich waren, chloroformlöslich geworden.

Bei einem anderen Parallelversuch erhielt ich folgende Werte:

100 ccm 4 % igen Kaltwasserextrakt von 4 g Fol. titr. Davon 70 ccm über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum auf 15 ccm eingeengt.

1. Ausschüttelung mit 195 ccm Chloroform ergab pro 4 g Fol. titr.	=	2621 F.-D.
2. » » 195 » » » » 4 » » »	=	431 »
3. » » 61 » » » » 4 » » »	=	125 »
	Summa	3177 F.-D.

Im wässerigen Rückstand waren noch pro 4 g Fol. titr. 1403 F.-D. enthalten. Durch Behandeln des wässerigen Rückstandes mit Natriumsulfat, der, wie oben beschrieben, durch Chloroform erschöpft war, gingen nochmals pro 4 g Fol. titr 580 F.-D. in 50 ccm Chloroform hinein.

Es ist auffallend, daß die Aktivglykoside, die ursprünglich chloroformunslöslich sind, nachdem sie durch Behandeln mit Natriumsulfat chloroformlöslich geworden sind, hier gerade nur die Hälfte[1]) der Wirksamkeit haben. Eine exakte Erklärung dieser Tatsachen ist vorerst noch nicht zu geben, jedenfalls sind die noch fehlenden F.-D. in dem Natriumsulfat nicht aufzufinden.

Man kommt übrigens bei der fraktionierten Ausschüttelung des eingeengten Kaltwasserextraktes mit geringeren Mengen Chloroform als oben angegeben aus, wie folgendes Beispiel beweist.

100 ccm 4 % iger Kaltwasserextrakt von Fol. titr. Davon 70 ccm eingeengt auf 4,5 ccm.

1. Ausschüttelung mit 62 ccm Chloroform ergab pro 4 g Fol. titr.	=	2000 F.-D.
2. « » 62 » » » » 4 » » »	=	769 »
3. » » 62 » » » » 4 » » »	=	300 »
	Summa	3069 F.-D.

Eine vierte Ausschüttelung ergab nicht mehr meßbare Mengen.

6. Versuch der Gewinnung von Aktivglykosiden durch Chloroformextraktion der trockenen Blätter.

Die reinen Aktivglykoside »Gitalin« und Digitoxin sind spielend leicht in Chloroform löslich. Es war deshalb anzunehmen, daß man sie aus den trockenen Blättern mit diesem allein extrahieren kann.

1) Allerdings nicht regelmäßig, denn den obigen Beobachtungen steht die Tatsache gegenüber, daß bei Anwendung der Straubschen Methode in einer größeren Anzahl von Untersuchungen 100 oder nahezu 100 % der Wirksamkeit des Kaltwasserextraktes in das Chloroform hineingegangen sind.

Zutreffendenfalles hätte man darin eine Vereinfachung der Darstellung des Gitalins. Zu diesem Zwecke wurden die folgenden Versuche angestellt.

Es wurden 4 g lufttrockene Fol. titrata (Cäsar und Loretz) mit 100 g = 71 ccm Chloroform 6 Stunden geschüttelt, das Chloroform von dem Blätterpulver abfiltriert und von 30 ccm der grüngefärbten Lösung im Vakuum bei 30° C bis auf einen kleinen Rest abdestilliert. Dazu wurden 2,5 ccm Wasser gegeben darauf das Chloroform vollends verjagt.

Es ergab sich nun die überraschende, bemerkenswerte Tatsache, daß aus den Blättern durch die 100 g Chloroform weniger als 710 F.-D., aber mehr als 355 F.-D., also im Mittel nur 530 F.-D. extrahiert wurden. Die noch fehlenden wasserlöslichen Aktivglykoside konnten durch nachfolgende Extraktion der vom Chloroform vollständig befreiten Blätter mit 100 g kaltem Wasser gewonnen werden. Ich erhielt noch 4000 F.-D.

Diese Tatsachen ließen vermuten, daß die Aktivglykoside in dem getrockneten Blätterpulver in einer in Chloroform unlöslichen Form enthalten sind und daß sie erst durch Wasser in die in Chloroform lösliche Form überführt werden. Um eine exakte Stütze für diese Auffassung zu gewinnen, wurden 4 g Folia titrata mehrere Tage über Schwefelsäure im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, sie verloren noch 0,1 g = 2,5 % Wasser; die zurückbleibenden 3,9 g absolut trockenen Blätter wurden mit 100 ccm durch Schütteln mit trockenem Natriumsulfat absolut wasserfrei gemachtem Chloroform 25 Stunden geschüttelt. Die Titrierung ergab, daß weniger als 300 F.-D., also so gut als nichts in das Chloroform hineingegangen war, während ich aus den so vorbehandelten und von Chloroform befreiten Blättern durch nachträgliche Extraktion mit Wasser noch 5000 F.-D. pro 4 g Folia titrata gewinnen konnte.

Im Zusammenhang damit erschien es wünschenswert, zu wissen, ob das »Gitalin«, nachdem es mit kaltem Wasser aus den Blättern extrahiert war, wiederum durch Trocknen des Kaltextraktes in die chloroformunlösliche Form übergehen könne. In der Tat bestätigte sich meine Vermutung, wie folgende Versuche zeigen:

10 ccm eines 4 %igen Kaltwasserextraktes von Fol. titr. wurden im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz in einer kleinen Reibschale getrocknet. Der trockene Rückstand wurde zu einem staubförmigen Pulver gerieben, 6 Stunden mit 25 ccm Chloroform geschüttelt und noch 4 Tage mit dem Chloroform stehen gelassen. Alsdann wurde das Chloroform abfiltriert, der Rückstand 2 mal mit je 10 ccm Chloroform gewaschen und das Chloroform bei 30° bis auf einen kleinen Rest abdestilliert, 1 ccm Wasser hinzugefügt und der Rest Chloroform

vollends abdestilliert. In dem Wasser war absolut kein Aktivglykosid nachzuweisen, es war also auch keines in das Chloroform hineingegangen. Wohl aber konnte aus dem so mit Chloroform vorbehandelten Trockenrückstand alles zu erwartende Aktivglykosid dadurch in Cloroform gelöst werden, daß ich den Trockenrückstand in nur 0,2 ccm Wasser auflöste und diesen Sirup mit 25 ccm Chloroform nach Straubs Natriumsulfatmethode ausschüttelte.

Aus diesen Untersuchungen folgt, daß in den getrockneten Digitalisblättern das »Gitalin« — die oben ausgesprochene Vermutung wird zur Tatsache — in einer chloroformunlöslichen Form vorhanden ist, daß dasselbe bei Gegenwart von Wasser chloroformlöslich wird, und daß es auch außerhalb der Blätter, dadurch, daß der Kaltextrakt, durch den es extrahiert wurde, getrocknet wird, wieder in die chloroformunlösliche Form übergehen kann. Auflösen des getrockneten Kaltextraktes in wenig Wasser führt sofort wieder Chloroformlöslichkeit herbei. Diese Tatsachen legen unter Berücksichtigung der leichten Chloroformlöslichkeit des reinen »Gitalins« die Vermutung nahe, daß das »Gitalin« im Blatt an einen anderen Bestandtteil des Blattes gebunden ist, daß dieser Bestandteil zugleich mit dem »Gitalin« durch das Wasser extrahiert wird und daß das »Gitalin« in wässeriger Lösung durch das Chloroform von diesem noch hypothetischen Bestandteil (Gerbsäure?) befreit wird. Da bei Gegenwart von Natriumsulfat das Gitalin in einem viel geringeren Überschuß Chloroform aus dem eingeengten Kaltwasserextrakt hineingeht, als wenn kein Natriumsulfat zugegen ist, könnte man vermuten, daß die Trennung des »Gitalins« von diesem hypothetischen Bestandteil durch das Natriumsulfat beschleunigt wird. Es ist allerdings noch nicht erwiesen, ob das »Gitalin« in dem Kaltwasserextrakt frei vorhanden, von dem hypothetischen Bestandteil schon getrennt, oder, wie im Blatt, noch an diesen gebunden ist.

Diese Auffassung kann auch dadurch nicht umgestoßen werden, daß ich aus den noch 2,5 % Wasser enthaltenden Blättern etwa 530 F.-D. durch Chloroform extrahieren konnte. Zwar, wenn man annimmt, daß diese 0,1 g Wasser aus den 4 g Fol. titr. sich einfach mit Aktivglykosiden gesättigt haben, so dürften, wie meine obigen Ergebnisse der fraktionierten Extraktion zeigen, in den 0,1 g Wasser nur 5,5 F.-D. enthalten sein; aber die Annahme ist wohl berechtigt, daß eben das Wasser sich nicht nur mit Aktivglykosiden sättigt, sondern auch die chloroformunlösliche Mutterform des Glykosids in einen chloroformlöslichen Zustand überführt. Wir hätten dann also Reaktionswasser und Lösungswasser zu unterscheiden. Für diese Auffassung spricht auch die Tatsache, daß ich aus 4 g Blättern, die

ich mit 10 g Wasser 48 Stunden stehen ließ, durch nachfolgende 6stündige Ausschüttelung mit 100 ccm Chloroform 947 F.-D. extrahieren konnte, während 10 ccm Wasser aus 4 g Blättern (nach meinen obigen Untersuchungen über fraktionierte Extraktion) nur 552 F.-D. extrahieren. Es bestehen also offenbar quantitative Beziehungen zwischen Wasser und durch Wasser chloroformlöslich werdendem Glykosid.

Das auffallende Verhalten der Glykoside in den getrockneten Blättern gegen Chloroform gab mir Veranlassung, die frischen, wasserhaltigen Blätter in dieser Hinsicht zu untersuchen. Zunächst zerrieb ich 13 g frische[1]) Blätter in einem Porzellanmörser zu Brei und schüttelte ihn 10 Stunden mit 60 ccm Chloroform. 50 ccm der tiefgrünen Lösung wurden abfiltriert und im Vakuum bei 30° C abdestilliert, der Rückstand wurde in 5 ccm Wasser aufgenommen. Die Wertbestimmung am Frosch ergab, daß das Chloroform aus den 13 g frischen, 2,08 g Trockensubstanz enthaltenden Blättern 1262 F.-D. wasserlösliche Aktivglykoside extrahiert hatte, entsprechend in 4 g Trockensubstanz 2427 F.-D. »Gitalin«. Eine nachträgliche Extraktion der so mit Chloroform vorbehandelten Blätter mit Wasser lieferte noch pro 4 g Trockensubstanz 2000 F.-D. Digitalein. Die frischen Blätter verhalten sich also genau wie das getrocknete und mit Wasser extrahierte Blätterpulver.

Sodann wurden 22,1 g frische Blätter der gleichen Pflanze im Porzellanmörser zu Brei verrieben und mit 35 g wasserfreiem Gips innig gemischt. Diesen Brei strich ich auf einer Glasplatte dünn aus und ließ ihn über Nacht stehen. Alsdann wurde die erstarrte Masse von der Glasplatte mit einem Porzellanspatel quantitativ heruntergekratzt, was sehr leicht gelang, und im Mörser ganz fein gepulvert. Dieses Pulver wurde 10 Stunden mit 100 ccm Chloroform geschüttelt, 60 ccm der grünen Lösung abfiltriert, und im Vakuum bei 30° C das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde in 5 ccm Wasser aufgenommen und titriert. Es war nur wenig Aktivglykosid aus dem Blätter-Gipsbrei in das Chloroform hineingegangen, 470 F.-D. pro 4 g trockene Blätter. Nachfolgende Extraktion des Blätter-Gipsbreis mit 90 ccm 90%igen Alkohol lieferte noch 4000 F.-D. pro 4 g getrocknete Blätter.

Der Kaltwasserextrakt von 4 g getrockneten Blättern der gleichen Pflanze lieferte 4160 F.-D.

---

1) Winterblätter einer überwinterten einjährigen Pflanze (gesät im Mai) aus dem Treibhaus.

Diese Tatsachen lehren, daß die außerhalb der Blätter chloroformlöslichen reinen Aktivglykoside »Gitalin« in den frischen Blättern auch in chloroformlöslichem Zusand enthalten sind. Diese Chloroformlöslichkeit wird durch Trocknen der Blätter, sei es auf chemischen Wege durch Gips, sei es auf physikalischem im Vakuum aufgehoben[1]).

Diese Aktivglykoside werden also erst durch die Gegenwart von Wasser in den chloroformlöslichen Urzustand zurückgeführt. Insbesondere sei bemerkt, daß auch das wasserunlösliche Digitoxin bei Abwesenheit von Wasser in den Blättern chloroformunlöslich ist. Da das reine Digitoxin in Chloroform löslich ist, muß also auch für das Digitoxin in den Blättern eine besondere Verbindung angenommen werden. Vermutlich handelt es sich um eine ähnliche Verbindung wie beim Gitalin. Den weiteren Analogieschluß, daß das Digitoxin in den Blättern durch Wasser chloroformlöslich wird, konnte ich leider aus Mangel an Zeit nicht beweisen.

Es entstand die Frage, ob auch andere Flüssigkeiten als Wasser die Fähigkeit haben, das chloroformunlösliche in ein chloroformlösliches Glykosid zu verwandeln. Es wurde in dieser Hinsicht zunächst der Äthylalkohol bearbeitet.

Ich trocknete wieder 4 g Folia titrata im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz und schüttelte sie dann 10 Stunden mit 100 ccm absolutem Alkohol aus. Von 50 ccm der grünen Lösung destillierte ich den Alkohol bei 40° C im Vakuum ab. Den Rückstand übergoß ich mit 50 ccm Chloroform und ließ die Mischung unter öfterem Umschütteln stehen. Alsdann filtrierte ich das Chloroform vom zum Teil ungelöst gebliebenen Rückstand ab. Diesen chloroformunlöslichen Rückstand nahm ich in 10 ccm 50 %igen Alkohol auf und fand darin 1739 F.-D. pro 4 g Fol. titr., während in das Chloroform 1569 F.-D. hineingegangen waren.

Von 40 ccm des ursprünglichen Extraktes destillierte ich gleichfalls im Vakuum den Alkohol ab und nahm den Rückstand in 13,3 ccm 50 %igen Alkohol auf. Dabei erhielt ich 3703 F.-D. pro 4 g Fol. titr.

Es konnten also mit absolutem Alkohol 3308 F.-D. gewonnen werden, während man durch die von **Straub** angegebene, oben auf S. 273 beschriebene schonendste Extraktionsmethode mehr als das Doppelte an Aktivglykosiden gewinnt. Dieses Defizit ist nicht allein dadurch zu erklären, daß das Gitalin durch den Alkohol der Hälfte seiner Wirksamkeit beraubt wird; auch nach Abzug des »Gitalintitresturzes« bleibt ein vorerst noch nicht zu erklärendes Defizit übrig.

---

1) Diese Tatsachen scheinen für die Beurteilung der sog. Dialysate nicht ohne Bedeutung.

Es sei hier auf die Erfahrungen Sharp und Branson[1]) und Gottliebs[2]) verwiesen, die auch mit 60—70 %igem Alkohol eine größere Ausbeute als mit 99 %igem Alkohol.

Ich stelle obige Versuchsanordnung noch einmal zur Übersicht zusammen:

100 ccm 4 %iger Extrakt mit absolutem Alkohol

- 40 ccm
  - ↓ Trockenrückstand
  - ↓ in 13,3 ccm 50 %igem Alkohol
  - ↓ 3703 F.-D aus 4 g Fol. titr.
- 50 ccm
  - ↓ Trockenrückstand
    - in Chloroform unlöslicher Anteil
      - ↓ in 10 ccm 50 %igem Alkohol
      - ↓ 1739 F.-D. aus 4 g Fol. titr.
    - in 50 ccm Chloroform gelöst
      - ↓ Trockenrückstand
      - ↓ in 10 ccm 50 %igem Alkohol
      - ↓ 1569 F.-D. aus 4 g Fol. titr.

Chloroformlöslich	= 1569 F.-D.	(Digitoxin + ein Teil des Gitalins)
Chloroformunlöslich	= 1739 »	(Digitalein)
Summa	3308 F.-D.	

Die Annahme ist wohl berechtigt, den in Chloroform unlöslichen Anteil als Digitalein anzusehen, während der in Chloroform lösliche Anteil als Digitoxin allein oder als Digitoxin und Überreste des »Gitalin« zu gelten hat.

Eine besondere Eigentümlichkeit des »Gitalins«, für die bisher noch keine Erklärung gefunden wurde, sei kurz erwähnt. Die über Chloroform aus dem Kaltwasserextrakt gewonnene Fraktion — gleichgültig ob nach Krafts oder Straubs Methode — hatte zuweilen eine stärkere Wirksamkeit (von der höheren Konzentration abgesehen) als der gesamte Kaltwasserextrakt, und zwar zeigte sie sich im Höchstfalle als doppelt so stark wie dieser. Die Vermutung, daß geringe Erwärmung oder Abkühlung oder das Vorhandensein von Spuren von Chloroform die Erhöhung der Wirksamkeit bedingen würden, bestätigte sich nicht, so daß bisher die Bedingungen noch nicht aufgeklärt wurden, unter denen die Steigerung der Wirksamkeit

1) Bei Focke: Z. f. experimentelle Pathologie und Therapie 14, S. 262.

2) Münchner med. Wochenschrift 1911, Nr. 1.

auftritt. Dieser übrigens seltenen Erscheinung nachzugehen, wird sich erst empfehlen, wenn über die Zusammensetzung des »Gitalins« genaueres bekannt sein wird.

7. Untersuchung einiger galenischer Handelspräparate aus Digitalis purpurea.

Sodann wurden eine Reihe galenischer Präparate des Handels auf die Größe ihres chloroformlöslichen Anteiles gemessen. Dies erschien wichtig, da nach Kraft und Straub ein wesentlicher Anteil der Gitalinfraktion nur bei besonders schonender Behandlung zu erhalten ist, um so mehr als die gebräuchlichsten Galenika des Handels nach unbekannten oder wenigstens ungenügend veröffentlichen Methoden fabriziert werden.

Digipuratum.

Verwendet wurden aus dem Handel entnommene Ampullen.

Ich vereinigte den Inhalt von 12 Ampullen und bestimmte den Wirkungswert. 0,0090 ccm töteten 1 g Frosch; 0,0080 ccm töteten nicht, also ist der Titer 0,0085 ccm pro 1 g Frosch. D. h. 1 ccm Digipuratum enthält 117 F.-D. Diese Untersuchungen stammen vom Anfang Dezember 1916. Straub fand Anfang Mai 1916 an Material einer anderen Packung als Titer den gut mit dem meinigen übereinstimmenden Wert 0,0079 ccm pro 1 g Frosch.

10 ccm (vom vereinigten Inhalt der 12 Ampullen) extrahierte ich nach Straubs Methode mit Chloroform (s. S. 273).

In das Chloroform gingen 59% Aktivglykosid hinein. Die wässerige Lösung dieses Chloroformextraktes zeigte bei $^1/_4$ stündigem Erhitzen im kochenden Wasserbad keinen Titersturz, den Straub als charakteristisch für das Gitalin gefunden hat. Daraus geht hervor, daß der chloroformlösliche Anteil des Digipuratum kein unverändertes Gitalin enthält. Diese Tatsache ist daraus leicht zu erklären, daß das Digipuratum laut Patentschrift[1]) durch Extraktion der Blätter mit hochprozentigem Alkohol gewonnen wird. Dabei wird nach Kraft und Straub das Gitalin zum großen Teil zerstört. Straub konnte nachweisen, daß die Gitalinfraktion eines Kaltwasserextraktes von Fol. titr. durch Behandeln mit 96%igem Alkohol einen Titersturz von 35% erleidet.

Nach den früheren Auseinandersetzungen enthält die gewonnene Gitalinfraktion noch Digitalein.

Um ein genaues Bild über den chloroformlöslichen und chloroformunlöslichen Bestandteil der wasserlöslichen Anteile des Digi-

1) D. R.-P. Nr. 227572, Zeile 42.

puratums zu gewinnen, untersuchte ich ein größeres Quantum, nämlich 50 Ampullen (Phys. Kontr. Nr. 1—154 und Nr. 1—160) nach der Kraftschen Methode.

Die untersuchte Mischung zeigte nur einen Gehalt von 95,2 F.-D. pro Kubikzentimeter. Vom Chloroform wurden 72,4 F.-D. pro 1 ccm Gesamtpräparat aufgenommen. Die Chloroformfraktion zeigte keinen Titersturz.

An chloroformunlöslichem Glykosid enthielt das vorliegende Präparat 17,0 F.-D.

Gesamtpräparat	= 95,2 F.-D.
Chloroformlöslich	= 72,4 F.-D.
Chloroformunlöslich	= 17,0 »
Summa	89,4 F.-D.

Nach den Angaben der darstellenden Firma soll Digipuratum Digitoxin enthalten. Ich habe versucht dieses chemisch zu fassen. Wenn das Präparat die Gesamtklykoside der Folia enthält, mußten in den verarbeiteten 50 ccm etwa 5 mg Digitoxin enthalten sein, die aus der Chloroformausschüttelung in Wasser überführt ausfallen mußten, wahrscheinlich sogar in den bekannten Nadeln.

Beim Versuch bekam ich denn auch bei der Wasserbehandlung der Chloroformausschüttelung einen wasserunlöslichen Rückstand, der sich nur in verdünntem Alkohol löste, der Rückstand war indes nicht krystallisiert und seine alkoholische Lösung unwirksam. Die Farbreaktion des wasserunlöslichen Rückstandes nach der Kilianischen[1]) Reaktion war unsicher und eher für Teile von Gitalin sprechend als für Digitoxin. Es scheint mir deshalb wahrscheinlich, daß das Digipurat an Aktivglykosiden den alkoholbeständigen Anteil des »Gitalins« und das Digitalein enthält.

Bemerkung von W. Straub. Die Angaben der Fabrik über den Digitoxingehalt des Digipurat gehen wohl auf die 1911 erschienene Arbeit von Gottlieb und Tambach[2]) zurück. Die Autoren entzogen einer wässerigen Digipuratlösung durch Ausschütteln mit Chloroform eine Fraktion, die sie eben wegen der Chloroformlöslichkeit für Digitoxin hielten und nach dem damaligen Stande der Digitalischemie auch zu halten berechtigt waren. Im folgenden Jahre erschien aber die Arbeit von Kraft, in der gezeigt wurde, daß in den Blättern außer dem Digitoxin auch eine beträchtliche Menge wasser- und chloroformlöslichen Aktivglykosids enthalten ist, eben das »Gitalin«. Der durch die Alkoholbehandlung nicht zerstörte

1) Im Destillat der Ampullenflüssigkeit konnte mit der Jodoformprobe Alkohol nicht nachgewiesen werden.

2) Gottlieb und Tambach, Münchener med. Wochenschrift 1911, Nr. 1.

(größere) Rest des Gitalins wird die Hauptmenge dessen ausmachen, was Gottlieb und Tambach in der zitierten Abhandlung und auch sonst die weitere Literatur über Digipuratum die »Digitoxinfraktion« dieses Präparates nennen. Die Anwesenheit des Digitoxin im Digipurat wird außerdem auf Grund der positiv ausfallenden Kellerschen Reaktion angenommen, diese Reaktion ist aber inzwischen durch die neu aufgetretene Gitalinfrage ebenfalls entwertet, denn sie wird auch von diesem gegeben, ist also nicht mehr spezifisch. Es erscheint mir also zweifelhaft, ob im Digipurat Digitoxin in dem natürlichen Mengenverhältnis zu den wasserlöslichen Aktivglykosiden (1:2) enthalten ist.

Digalen und Digipan.

Ich untersuchte von beiden Galenicis die in Tropfflaschen in den Handel kommenden Präparate. Beide sind glyzerinhaltige wasserklare Flüssigkeiten. Beide haben den gleichen Titer, und zwar fand ich, daß 0,021 ccm töteten, 0,020 ccm nicht; also ist der Titer 0,0205 ccm pro 1 g Frosch. 1 ccm Digalen (Digipan) enthält also 48,7 F.-D. Straub fand Mitte Mai den Titer des Digalen 0,0195 ccm pro 1 g Frosch. Beide Präparate Digalen und Digipan lassen sich zerlegen in einen chloroformlöslichen und einen chloroformunlöslichen Anteil.

Zur Trennung dieser beiden Anteile engte ich je 10 ccm des Digalen und Digipan im Vakuum über Schwefelsäure zu einem dicken Sirup (Glyzerin) ein. Diesen spülte ich mit einem Gemisch von 4 Teilen Chloroform und 1 Teil Äther[1]) in einem Schütteltrichter und schüttelte den Rückstand des Digalen 3mal, den des Digipan 4mal mit je 65 ccm des Chloroform-Äthergemisches. Dabei ergab sich, daß die dreimalige Ausschüttelung erschöpfend war. Die 3 bzw. 4 Chloroformanteile jedes einzelnen Präparates wurden zusammengegossen, das Chloroform im Vakuum bei 30° C bis auf einen kleinen Rest abdestilliert, 5 ccm Wasser hinzugefügt und der Rest Chloroform abdestilliert. Auch hierbei ergab sich, daß die beiden Galenika den gleichen Anteil am chloroformlöslichen Glykosid haben. 0,020 ccm der wässerigen Lösung des Rückstandes der Chloroformfraktion töteten, 0,01875 ccm wurden überlebt; also ist der Titer 0,019 375 ccm pro 1 g Frosch. 5 ccm enthalten also 260 F.-D., ebenso viel also auch die 10 ccm des unveränderten Präparates, von dem ich ausging.

1 ccm Digalen (Digipan) enthält also 26 F.-D. an chloroformlöslichem Glykosid. Im glyzerinhaltigen Rückstand fand ich noch 18 F.-D. chloroformunlösliches Aktivglykosid; denn 0,0175 ccm des Rückstandes, den ich auf 3 ccm mit Wasser verdünnt hatte, töteten;

---

1) Durch die Anwesenheit des Äthers wird nach Ermittelung von Prof. Straub der Übergang des Glyzerins in das Chloroform verhindert.

0,0150 nicht, also Titer 0,01625. D. h. in 3 ccm 185 F.-D; ebenso viel in den 10 ccm der Rohpräparate, von denen ich ausging. 1 ccm Digalen (Digipan) enthält also 18,5 F.-D. chloroformunlösliches Glykosid.

Chloroformlösliches Glykosid	= 26	F.-D.
Chloroformunlösliches »	= 18,5	»
Summa	44,5	F.-D.

Das Gesamtpräparat enthält, wie oben bemerkt wurde, 48,7 F.-D. Es besteht also ein Unterschied von 4,2 F.-D.

Dieser liegt innerhalb der Fehlergrenze der physiologischen Titrierung. Wenn man den chloroformhaltigen Anteil des Digalen bzw. Digipan $^1/_4$ Stunde im kochenden Wasserbad erhitzt, so tritt ein Titersturz von 33 % ein.

0,03 ccm der erhitzten Chloroformfraktion töteten, 0,275 ccm töteten nicht; Titer also 0,02875. 1 ccm ursprüngliches Digalen (Digipan) enthält also nach Erhitzen der Chloroformfraktion 17,4 F.-D. Das ist eine Abnahme von 26 F.-D. auf 18,4 F.-D., d. h. um 8,6 F.-D. oder um 33 %. Dieser Titersturz der Chloroformfraktion ergibt, daß letztere Gitalin enthält. Die Größe des Titersturzes spricht dafür, daß die Chloroformfraktion eine reine Gitalinlösung ist.

Demnach scheint das Digalen (Digipan) die unveränderten kaltwasserlöslichen Aktivglykoside der Blätter zu enthalten. Über die Darstellungsmethode des Digalen ist nichts bekannt. Daß es kein »Digitoxin solubile« sein kann, ist von Kiliani[1]) erwiesen. Vielleicht stammt diese Angabe daher, daß es durch die oben angegebene Methode (vgl. Bemerkung von Straub S. 267) gelingt, die wasserlöslichen Aktivglykoside des Blattes (wie sonst das Digitoxin) in Chloroformlösung zu bringen.

Besonders sei noch die völlige Übereinstimmung des Digipan mit dem Digalen in allen wesentlichen Punkten hervorgehoben, so daß als einziger Unterschied der beiden Präparate nur der Name übrigbleibt, der für Digipan außerdem zu Unrecht gewählt ist

Digifolin.

Ich untersuchte das in Ampullen in den Handel kommende wasserklare Präparat. Der Inhalt von 10 Ampullen wurde zusammengegossen; er hatte den Titer 0,0205 ccm pro 1 g Frosch, 1 ccm also 48,8 F.-D.

---

1) Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 18.

10 ccm des vereinigten Inhalts von 10 Ampullen werden nach Straubs Methode mit Chloroform extrahiert. Hierbei gingen 57% des Gesamtgehaltes an Aktivglykosiden in das Chloroform hinein. Die wässerige Lösung des Chloroformextraktes zeigte keinen Titersturz, ein Beweis, daß sie kein unverändertes Gitalin enthält, sondern jedenfalls ein »Gitalin«, das durch vorherige Behandlung mit Alkohol oder einem anderen »gitalinzerstörenden« Lösungsmittel verändert wurde. Über die Darstellungsmethode des Digifolin ist nichts bekannt. Ich habe selbst nach Digitoxin nicht gesucht, nachdem es von Kiliani[1]) in dem Präparat früher schon erwiesen worden ist.

Digitalysatum-Bürger.

Ich untersuchte das in Flaschen zum innerlichen Gebrauch in den Handel kommende, braun gefärbte Präparat und benutzte 2 Flaschen = 30 ccm zu meiner Untersuchung.

1 ccm dieses Präparates enthält 71 F.-D., denn, da 0,015 ccm des Präparates 1 g Frosch töteten, 0,013 ccm nicht töteten, ist der Titer 0,014 ccm pro 1 g Frosch.

Nach Krafts Methode fand ich 53 F.-D. chloroformlösliches Aktivglykosid in dem Präparat, welches keinen Titersturz zeigte. An chloroformunlöslichem Aktivglykosid sind 14,5 F.-D. im Digitalysatum Bürger vorhanden.

Gesamtpräparat	= 71	F.-D.
Chloroformlöslich .	= 53	F.-D.
Chloroformunlöslich	= 14,5	»
Summa	67,5	F.-D.

Das Digitalysat soll aus frischen Pflanzen durch Dialyse gewonnen werden. Das Verfahren wird geheim gehalten. Nach dem, was oben S. 280 über die Extrahierbarkeit der Aktivglykoside aus frischen oder getrockneten Blättern ermittelt wurde, scheint der Darstellung aus frischem Material kein wesentlicher Vorzug inne zu wohnen. Das Präparat scheint einen Teil des »Gitalins« und Digitalein zu enthalten.

Zusammenstellung der Resultate der Galenika.

Die Galenika wurden in der Absicht untersucht, festzustellen, wieviel der wohl therapeutisch wichtigsten wasserlöslichen Aktivglykoside in ihnen enthalten sind. Als Norm für eine Lösung dieser

1) **Kiliani**, Digitoxingehalt des Digifolin »Ciba«. Apotheker-Zeitung 1914, Nr. 51.

Aktivglykoside kann der erschöpfende Kaltextrakt gelten (Nr. 7). Die Präparate Digalen (Nr. 1) und seine Kopie Digipan (Nr. 2) kommen ihm zweifellos am nächsten, sowohl an Mengenverhältnis wie auch der Qualität nach, denn sie enthalten unzersetztes »Gitalin«, sind also vermutlich über den Kaltwasserextrakt fabriziert. Digipurat (Nr. 3) und Digitalysat (Nr. 4) stehen sich gegenseitig sehr nahe und gleichen dem etwa erschöpfenden Heißwasserinfus (Nr. 6). Sie enthalten nur einen Teil des »Gitalins«. Wie das Heißwasserinfus enthalten sie einen auffallend hohen Prozentsatz chloroformlöslichen Anteils, dem vermutlich ein Teil des Digitoxins der Blätter zuzuschreiben ist. Wie aber nach **Straub** (a. a. O. S. 63 der Abhandlung) im Infus keineswegs das gesamte Blätterdigitoxin enthalten ist, wird auch bei diesen Präparaten das Digitoxin nur von nebensächlicher Bedeutung sein.

Nr.	Name	F.-D. pro Kubikzentimeter	Chloroformlöslicher Anteil (Gitalin) gefunden %	Digitalein		Zustand des Gitalins
				gefunden %	berechnet[1] %	
1	Digalen . . .	48,7	54	37	46	unzersetzt
2	Digipan . . .	48,7	54	37	46	»
3	Digipurat . .	95,2	76	18	24	zersetzt (kein Titersturz)
4	Digitalysat. .	71	75	21	25	» » »
5	Digifolin. . .	48,8		57		» » »
6	4%iges Infus von Fol. titr.	46,8	62	39	—	» » »
7	4%iger Kaltextrakt. . .	55,5	46	42	54	unzersetzt

1) Da die Abtrennung der Digitaleinfraktion mit Verlust arbeitet, die der Gitalinfraktion aber nicht, sind die berechneten Werte als die maßgebenden anzusehen (bei Nr. 3 und 4) mit der Einschränkung der durch den Übergang von Teilen des Digitoxins in die Chloroformfraktion bedingten Besonderheit.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.
(Vorstand: Prof. Dr. med. J. C. Bock.)

Über die Resorption der Jodide vom Verdauungskanal aus.

Von

Dr. med. Johannes Buchholtz.

(Mit 3 Kurven.)

Aus den zahlreichen vorliegenden Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung der Jodide geht mit Sicherheit hervor, daß diese leicht löslichen und leicht diffusibeln Salze sehr schnell vom Verdauungskanal aus resorbiert werden, sich darauf im Organismus verteilen und dann sehr schnell in den verschiedenen Exkreten desselben zum Vorschein kommen. So lassen sich bereits 7—12 Minuten nach der Einnahme Jodide im Speichel nachweisen; im Harn 3 bis 13 Minuten nach der Einnahme. Ferner zeigen die Untersuchungen, daß die Jodide sogar in sehr großen Gaben so gut wie vollständig vom Verdauungskanal aus resorbiert und zum größten Teil im Harn ausgeschieden werden (u. a. Ehlers[1])). Da die betreffenden Untersuchungen wohl bekannt sind, verzichte ich auf eine Durchmusterung der diesbezüglichen Literatur und begnüge mich mit einem Verweis auf Antens[2]) Aufsatz, in dem die Literatur sorgfältig referiert worden ist.

In den späteren Jahren hat die Frage von der Resorption und Ausscheidung der Jodide ein praktisches Interesse gewonnen, namentlich durch Schlayers und Takayasus[3]) Untersuchungen und Versuche, eine klinisch anwendbare Nierenfunktionsprobe auszuarbeiten.

1) Hospitalstidende 1889, S. 1.
2) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 101, S. 333; ebenda Bd. 102, S. 311.

Schlayer und Takayasu meinen, daß nach der Einnahme einer bestimmten Jodkaliummenge, 0,5 g, normaliter eine recht konstante Zeit — 54—60 Stunden — verstreicht, bevor der Harn jodfrei wird, und daß die Ausscheidungszeit durch Niereninsuffizienz verlängert wird. Es muß dabei vorausgesetzt werden, daß die Resorption in einigermaßen derselben Weise und demselben Zeitraum geschieht, denn sonst werden Veränderungen der Resoption Veränderungen des Jodidgehalts des Blutes und somit Veränderungen der Ausscheidung verursachen können.

Wir wissen sehr wenig von den Schwankungen des Jodidgehalts des Blutes nach Eingaben von Jodiden, indem meines Wissens keine systematischen Untersuchungen über diese Frage vorliegen.

Im folgenden wird eine Reihe von Versuchen mitgeteilt werden, bei denen Serienbestimmungen des Jodgehalts des Blutes nach Eingabe von Jodiden stattgefunden haben. Meine Versuche wurden alle im pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen ausgeführt, und ich bin dem Vorstand, Prof. Dr. med. J. C. Bock, zu vielem Dank verpflichtet für das Interesse, das er stets meiner Arbeit hat angedeihen lassen.

Methodik.

Zur quantitativen Bestimmung des Jodgehalts einer geringen Blutmenge habe ich eine Mikromethode ausgearbeitet, bei der folgendermaßen verfahren wird: Das Blut wird, wie bei Bangs Zuckerbestimmungsmethode, in ein Stück Filtrierpapier aufgesogen. Um etwas mehr Blut ansammeln zu können, benutzte ich Filtrierpapierstücke rechtwinkliger Form (3×4 cm) und eines Gewichts von etwa 250 mg. Das Filtrierpapier wurde der Länge nach zusammengefaltet und die Zusammenfaltung durch einen einzelnen Stich mit einem dünnen Seidenfaden an beiden Enden fixiert, worauf die beiden zusammengelegten Seiten voneinander entfernt wurden, so daß das ganze Stück die Gestalt eines Bootes erhielt. In ein solches bootförmiges Filtrierpapier, das nicht größer ist, als daß es leicht in ein Reagenzglas gewöhnlicher Größe hinabgelassen werden kann, können bis 6—700 mg Blut aufgesogen werden. Die Wägung des Filtrierpapiers vor und nach dem Aufsaugen des Blutes geschah auf einer Torsionswage, die bis 1000 mg mit einer Genauigkeit von 1 mg wägen kann. Filtrierpapier und Blut werden dann in ein reines, trockenes Reagenzglas hinabgelassen und mit etwa 15 ccm kochender, 20%iger Kaliumchloridlösung übergossen, die durch Zusatz von 1,5 ccm 25%iger Salzsäure pro Liter salzsauer gemacht worden ist. Dadurch koaguliert das Blut auf dem Filtrierpapier, während die Flüssigkeit sich klar hält; einzelne los-

gerissene Flocken vom Gerinnsel belästigen jedoch nicht die spätere Analyse. Nach einigen Stunden Stehenlassens sind die im Blute anwesenden Jodide in die Lösung diffundiert. Diese wird in einen 100 ccm Erlenmeyer-Kolben übergeführt, und das Reagenzglas 1 mal mit kochendem Wasser nachgespült. Die Lösung im Erlenmeyer-Kolben, die alles Jodid aus der abgewogenen Blutmenge enthält, wird durch Zusatz von etwa 2 ccm $^2/_1$n KOH-Lösung alkalisch gemacht, und es werden einige Krystalle Kaliumpermanganat und ein wenig Wasser zugesetzt; es wird darauf bis zum Kochen erwärmt und dann 1 Minute gekocht. Durch das Kochen mit Kaliumpermanganat in der alkalischen Flüssigkeit werden, wie Bernier und Peron[1]) für große Jodmengen nachgewiesen haben, alle in der alkalischen Lösung enthaltenen Jodide in Jodate umgewandelt, indem die Jodide sich nach der Formel $KJ + 2 KMO_4 + H_2O = KJO_3 + 2 MnO_2 + 2 KOH$ oxydieren.

Es wird nun eine kleine Portion Alkohol zugesetzt, wodurch der Überschuß von Kaliumpermanganat zu unlöslichem Braunstein reduziert wird, worauf der Rest des Alkohols durch Kochen entfernt wird. Das Jodat wird dagegen durch diese Reduktion nicht beeinflußt.

Man filtriert nun den Braunstein ab und wäscht 2 mal mit heißem Wasser aus; um ein vollständig klares Filtrat zu erhalten, ist es notwendig, einen dichten Filter zu benutzen. Außer der der ursprünglichen Jodidmenge der Analyse entsprechenden Menge Jodat, enthält das Filtrat u. a. auch Nitrite, die durch Oxydation stickstoffhaltiger Bestandteile gebildet sind und bei der späteren Titrierung störend wirken können, weshalb sie entfernt werden müssen. Dies erzielt man, indem man nach Bernier und Perons Anweisung 10 ccm Essigsäure und etwa 1 g Chlorammonium zusetzt und sodann kocht. Dadurch werden die Nitrite in Ammoniumnitrit umgewandelt, das sich beim Kochen in Wasser und Stickstoff spaltet.

Nach einem Kochen von etwa 5 Minuten wird die Flüssigkeit abgekühlt, und es werden nun Jodkalium und Salzsäure zugesetzt; dadurch wird eine Jodmenge in Freiheit gesetzt, die dem Gehalt der Flüssigkeit an Jodat entspricht und 6 mal so groß ist wie der ursprüngliche Jodgehalt der Analyse. Das freigesetzte Jod wird nach Zusatz von Stärke mit n/250 $Na_2S_2O_3$-Lösung nach den bekannten Formeln

$$KJO_3 + 5 JK + HCl = 6 KCl + 3 H_2O + 3 J_2$$

und

$$J_2 + 2 Na_2S_2O_3 = Na_2S_4O_6 + 2 NaJ$$

1) Journ. de pharm. et de chimie 1911, 7. Ser., III, S. 242; ebenda IV, S. 151.

titriert. Der ursprüngliche Jodgehalt der Flüssigkeit wird nun leicht aus der verbrauchten Menge n/250 $Na_2S_2O_3$-Lösung berechnet. Bei der Titrierung benutzte ich eine 5 ccm-Mikroburette mit 50 Einteilungen per Kubikzentimeter.

In einer ganzen Reihe von Versuchen, in denen der Jodgehalt des Blutes ziemlich groß ($>$ 0,10 %) war, verfuhr ich bei der Ansammlung des Blutes in einer etwas anderen Weise, indem ich nur etwa 100 mg Blut in einem kleinen Stück Filtrierpapier abwog und sowohl Blut als Filtrierpapier mit Alkali und Kaliumpermanganat ohne vorhergehende Fällung behandelte. Das Verfahren war im übrigen dasselbe; nur begnügte ich mich damit, einen Quotateil des Filtrates zu titrieren.

Sowohl bei der Anwendung des einen wie des anderen Verfahrens ergibt die Methode sehr gute Resultate, sogar bei Jodprozentsätzen des Blutes von unter 0,01. Bei besonders geringem Jodinhalt kann man zwei oder mehr Proben auf einmal oxydieren; man wird dann in der Analyse einen für eine genaue Titrierung hinreichenden Jodgehalt haben.

Die untenstehende Tabelle enthält eine Reihe von Kontrollanalysen, die an Rinderblut (Nr. I—VI) nach Zusatz von bekannten Mengen von Jodkalium ausgeführt wurden. In der Tabelle ist angegeben teils die Menge Blut, die zur Analyse angewandt wurde, teils der hier gefundene Jodkaliumprozentsatz.

Nr.	Berechnet JK %	Gefunden							
		Blut mg	JK %	Blut mg	JK %	Blut mg	JK %	Blut mg	JK %
I	0,2359	61	0,23	—	—	—	—	—	—
II	0,0484	150	0,049	328	0,045	223	0,049	322	0,048
III	0,0239	274	0,023	340	0,023	335	0,024	344	0,024
IV	0,0124	248	0,012	354	0,013	336	0,012	—	—
V	0,0071	358	0,007	351	0,008	—	—	—	—
VI	0,0000	196	0,000	359	0,000	—	—	—	—

Die hier angegebene Methode kann auch zur Bestimmung von Jod in Serum, in hinabzentrifugierten Blutkörperchen, in Harn oder anderer Körperflüssigkeit benutzt werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Übereinstimmung, die zwischen dem Resultat einer Mikrobestimmung des Jodgehalts und einer nach der unten angegebenen Methode an größeren Substanzmengen angestellten Jodbestimmung gefunden wurde.

Serumprobe	I.	Spez. Gew. 1,025; 15 ccm: 0,2008 % Jod.
		Mikrotitrierung: 130 mg: 0,199 % Jod.
»	II.	Spez. Gew. 1,027; 15 ccm: 0,2109 % Jod.
		Mikrotitrierung: 120 mg: 0,214 % Jod.
		» 97 » 0,213 » »
Blutkörperchen.		Spez. Gew. 1,082; 5 ccm: 0,1423 % Jod.
		Mikrotitrierung: 138 mg: 0,145 % Jod.

Man bestimmt durch die angegebene Mikromethode den Jodprozentsatz im Blute; oft hat jedoch der Jodprozentsatz des Serums das größte Interesse, und es fragt sich dann, ob in Blutkörperchen und Serum dieselbe Jodkonzentration besteht. Die Frage von der Permeabilität der Blutkörperchen gegenüber verschiedenen Salzen ist bei weitem nicht aufgeklärt. Hamburger[1]) gibt an, daß rote Blutkörperchen nur für Ionen permeabel sind und in betreff der Kalium- und Natriumsalze nur für Anionen. Die Kohlensäure der Blutkörperchen spielt eine große Rolle für die Auswechslung von Ionen, die zwischen Blutkörperchen und einer isotonen Salzlösung stattfinden kann, indem diese in der Weise vonstatten geht, daß CO_3-Ionen aus den Blutkörperchen hinaus und andere Säureionen in dieselben hineingehen. Was das Jodnatrium betrifft, hat van Lier[2]) gefunden, daß die Jodionen namentlich in die Blutkörperchen einwandern, wenn diese reichliche Kohlensäuremengen enthalten.

Es liegen meines Wissens keine Bestimmungen über das Verhältnis des Jodprozentsatzes der Blutkörperchen und des Serums vor. Um dieses Verhältnis zu untersuchen, habe ich eine Reihe von Bestimmungen von Jodprozentsätzen, teils im Blut, teils in Serum und Blutkörperchen angestellt, nachdem diese durch Zentrifugierung vom Serum abgeschieden worden waren. Die Bestimmungen fanden statt teils am Blut von Kaninchen, denen intravenös hypertonische oder isotonische Jodnatriumlösungen infundiert worden waren, teils an Rinder- oder Kaninchenblut, das in vitro mit isotonischen Lösungen von Jodkalium oder Jodnatrium gemischt worden war. Diese Bestimmungen ergaben kein konstantes Verhältnis zwischen dem Jodprozentsatz in Serum und Blutkörperchen. In einem Versuch an einem Kaninchen, dem 30 ccm einer 10 %igen NaJ-Lösung intravenös infundiert worden waren, fand ich denselben prozentischen Jodgehalt in Serum und in Blutkörperchen, aber in allen übrigen Versuchen wurde ein bedeutender Unterschied gefunden. Es zeigte sich ferner durch diese Versuche, daß die Auswechslung von Ionen zwischen

1) Osmotischer Druck und Ionenlehre 1904, II, S. 202.

2) Inauguraldissertation. Bern 1901. (Zitiert nach Hamburger.)

Blutkörperchen und Salzlösungen ungefähr momentan vonstatten ging, in dem die Jodprozentsätze in Blutkörperchen und Serum sofort nach der Mischung dieselben waren wie später.

Beispiel. Es wird eine Mischung von Rinderblut und einer isotonischen Salzlösung hergestellt, so daß die Mischung 0,173 % Jod enthielt. Es wird sofort eine Probe zur Zentrifugierung entnommen; der Rest wird in eine Flasche gebracht, die fortwährend rotiert und der jede halbe Stunde Proben entnommen werden.

Probe I.	1,30	Uhr:	Serum	0,206 %	Jod,	Blutkörperchen	0,163 %	Jod.
» II.	2,00	»	»	0,201 »	»	»	0,163 »	»
» III.	2,30	»	»	0,205 »	»	»	0,162 »	»

Ähnliche Verhältnisse wiederholten sich in anderen Versuchen; es ergab sich aber kein konstantes Verhältnis zwischen den Jodprozentsätzen in Blutkörperchen und in Serum. Der sich dadurch ergebende Unterschied zwischen dem Jodprozentsatz im Serum und im Blute (Serum + Blutkörperchen) wird jedoch verhältnismäßig gering sein und daher nur selten eine Rolle spielen.

Wo es sich um Bestimmungen großer Jodmengen, z. B. Jodbestimmung im Harn oder dergleichen handelte, verfuhr ich nach der von Bernier und Peron angegebenen Methode: Der Harn wird direkt in einem 100 ccm-Meßkolben mit Kaliumpermanganat und Kaliumhydroxyd oxydiert; der Überschuß von Kaliumpermanganat wird durch Zusatz von Alkohol zu Braunstein reduziert. Nachdem der Kolben gefüllt ist, wird filtriert, und dem Filtrate wird ein Quotateil zur Titrierung in gewöhnlicher Weise entnommen. Bei der Titrierung benutzte ich stets eine n/25 $Na_2S_2O_3$-Lösung. Enthält die zu untersuchende Flüssigkeit viel organische Stoffe und namentlich Eiweiß, hat man nach Bernier und Peron mit KOH einzuaschen, wodurch die organischen Stoffe verkohlen, sodann die Kohlen mit Wasser auszulaugen, sie abzufiltrieren und die Oxydation am Filtrate anzustellen. Da ich bei diesem Verfahren keine guten Resultate erzielte, entfernte ich stets, wo es sich um eine Untersuchung von eiweißhaltigem Material handelte, erst das Eiweiß, indem ich es nach Fällung mit dem 4 fachen Volum Azeton abfiltrierte (Blum und Grutzner[1]). Nachdem das Azeton abdestilliert und das Filtrat eventuell eingedampft worden war, unternahm ich die Oxydation direkt daran in gewöhnlicher Weise. Bei diesem Verfahren, das sowohl recht schnell als leicht ist, erzielte ich ausgezeichnete Resultate.

Das Verfahren bei den Versuchen war sehr einfach. Als Versuchsobjekte wurden Kaninchen, Hunde und Menschen angewandt.

1) Zeitschr. f. phys. Chemie 1913, Bd. 85, S. 429.

Die Tiere hatten ihr Futter in den Käfigen. Das Jodkalium wurde, in Wasser gelöst, durch eine Schlundsonde eingegeben. Die Blutproben wurden entweder durch Punktur einer Ohrenvene oder durch eine kleine Inzision ins Ohr entnommen. Der Harn wurde durch Katheterisation und Blasenausspülung entleert.

Versuche mit Eingabe einer einzelnen Gabe von Jodkalium.

Nach Eingabe einer einzelnen Gabe eines Salzes wie Jodkalium in den Ventrikel muß man erwarten, daß sich Jod recht schnell im Blute nachweisen läßt, und daß die Konzentration darin sodann eine Zeitlang zunehmen wird, um darauf, je nachdem das Jod im Harn ausgeschieden wird, wieder abzunehmen. Die Jodkonzentration des Blutes in einem gegebenen Augenblick wird immer davon abhängen, erstens wieviel Jod resorbiert worden ist, zweitens wieviel vom Blut in den Geweben abgegeben worden ist, und drittens wieviel ausgeschieden worden ist, und zwar namentlich durch den Harn. Solange die Konzentration im Blute zunimmt, muß daher die Resorption größer sein als die Ausscheidung; dagegen kann man aus dem Umstand, daß die Jodkonzentration des Blutes abnimmt, nicht folgern, daß die Resorption beendigt oder in Abnahme begriffen ist.

Es sollen nun fünf Versuche (Tabelle 1) mitgeteilt werden, in denen Serienbestimmungen des Jodgehalts des Blutes nach Eingabe verschiedener Gaben Jodkalium ausgeführt wurden.

Die Jodkonzentration im Blute der Versuchstiere (Hund und Kaninchen) zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Eingabe von Jodkaliumgaben von 0,17—0,51 g pro Kilogramm ist in Tabelle 1 mitgeteilt, und Kurve 1 stellt die Änderungen der Jodkonzentration bei den verschiedenen Versuchen dar.

Die Änderungen der Jodkonzentration des Blutes verlaufen denn auch in diesen Versuchen (1—5) in recht einheitlicher Weise; sehr schnell nach der Eingabe nimmt der Prozentsatz kräftig, aber regelmäßig 1—1$^1/_2$ Stunden hindurch zu, danach sieht man die nächsten 1—2 Stunden hindurch eine fortwährende, aber weniger starke Zunahme; hierauf nimmt der Prozentsatz langsam und gleichmäßig ab; in der Regel kann man noch 24 Stunden nach der Eingabe von Gaben wie den in den Versuchen angewandten Jod im Blute nachweisen, bei einem einzelnen der Tiere (Nr. 5) war das Blut jodfrei 24 Stunden nach der Eingabe von 0,33 g JK pro Kilogramm. Man bemerkt ferner, daß der Jodprozentsatz des Blutes in den Versuchen, wo die Eingabe pro Kilogramm am größten war, auf höhere Werte steigt, ohne daß doch zwischen der Größe der Eingabe pro Kilogramm

Tabelle 1. (Versuch 1—5.)

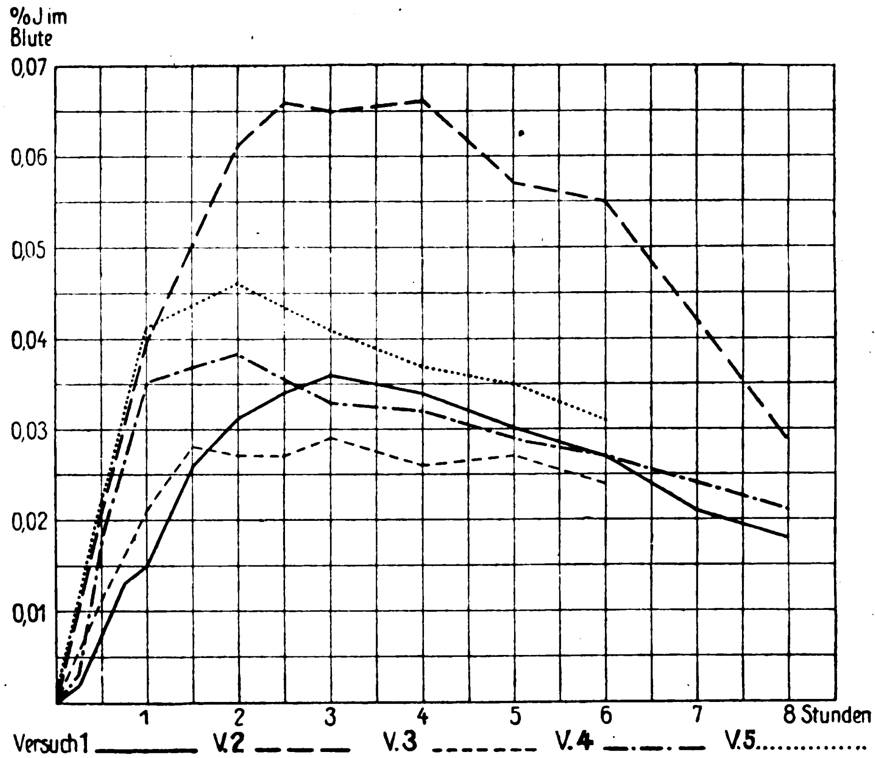
Versuchstier Gewicht in g	Kaninchen 3360	Kaninchen 3910	Hund 12 000	Hund 7700	Kaninchen 3000	
Versuch Nr.	1	2	3	4	5	
Eingabe pro kg	0,30 g JK	0,51 g JK	0,17 g JK	0,26 g JK	0,33 g JK	
Stunden nach der Eingabe	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Harn in % der Eingabe
$^1/_4$	0,002	—	—	0,003	—	
$^1/_2$	0,007	0,020	0,011	0,017	—	5,92
$^3/_4$	0,013	—	—	—	—	
1	0,015	0,039	0,021	0,035	0,041	
$1^1/_2$	0,026	0,050	0,028[1]	0,037	—	9,63
2	0,031	0,061	0,027	0,038	0,046	
$2^1/_2$	0,034	0,066	0,027	—	—	11,23
3	0,036	0,065	0,029	0,033	0,041	
4	0,034	0,066	0,026	0,032	0,037	7,21
5	0,030	0,057	0,027	0,029	0,035	5,48
6	0,027	0,055	0,024	0,027	0,031	5,17
7	0,021	0,042	—	0,024	—	
8	0,018	0,033	—	0,021	—	
24	0,008	0,018	0,011	0,008	0,000	44,71[2]
48	0,000	—	—	—	—	

und der Jodkonzentration des Blutes ein konstantes Verhältnis zu herrschen scheint; dagegen erreicht die Jodkonzentration des Blutes ihr Maximum ebenso schnell nach Einnahme großer Gaben wie nach Einnahme von kleineren. In einem der Versuche (5) wurde gleichzeitig die Ausscheidung im Harn bestimmt; diese nahm zu, bis sie in der dritten Stunde nach der Eingabe ihr Maximum erreichte, indem gleichzeitig der Jodprozentsatz des Blutes abzunehmen begann; hiernach nahm auch die Ausscheidung ab; es wurden im ganzen während der ersten 24 Stunden nach der Eingabe 87,35 % der eingegebenen Jodmenge im Harn wiedergefunden. In einem anderen Versuch (3) trat etwa 1 Stunde nach der Eingabe Erbrechen ein, das Jod enthielt, was sicherlich den Verlauf der Jodkurve beeinflußt hat.

1) 1 Stunde und 5 Minuten nach der Eingabe einmal Erbrechen; es wurde Jod im Erbrochenen nachgewiesen.

2) Im ganzen im Laufe von 24 Stunden nach der Eingabe 0,6833 g Jod oder 87,35 % der eingegebenen Menge im Harn ausgeschieden.

Um nun zu untersuchen, teils wie lange es dauerte, bevor die Resorption einer solchen Gabe von Jodkalium beendigt war, und teils



Kurve 1.

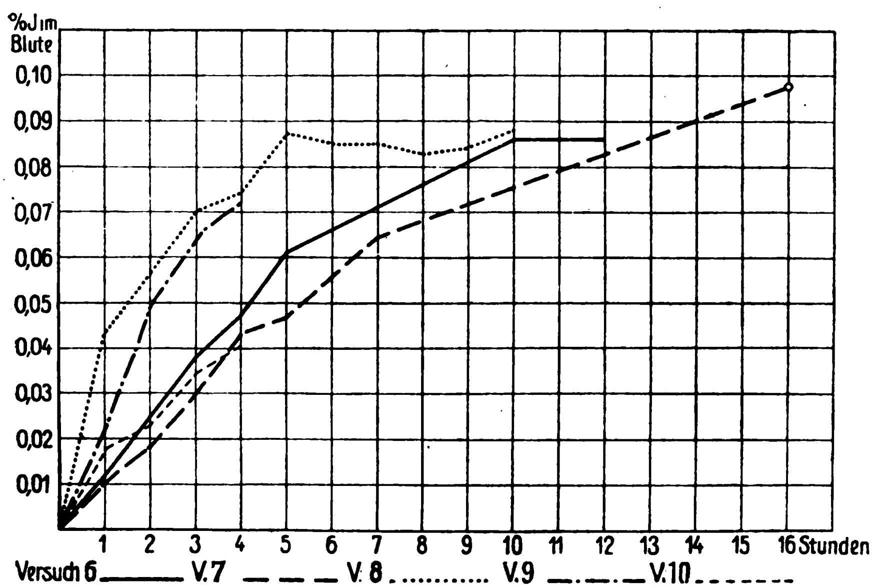
wie sie verlief, ob sie von Stunde zu Stunde dieselbe oder möglicherweise zu Anfang am größten war, habe ich mehrere Versuche mit Eingabe von Jodkalium an nephrektomierten Tieren angestellt; da die Tiere keine nennenswerte Salivation hatten, kann man also ganz von der Ausscheidung absehen. Meine fünf Versuche an nephrektomierten Tieren sind in Tabelle 2 mitgeteilt, und Kurve 2 stellt die Änderungen der Jodkonzentration im Blute bei diesen Versuchen dar. Es wurde in allen fünf Versuchen dieselbe Menge, 0,50 g JK pro Kilogramm Körpergewicht eingegeben, sodaß die gefundenen Werte direkt miteinander vergleichbar sind.

Die Sektion zeigte in allen fünf Fällen, daß die Operation extraperitoneal ausgeführt war; keine Anzeichen von Entzündung noch Blutung. Die Sektion ergab nichts Pathologisches. In Versuch Nr. 8 wurde das Tier 10 Stunden nach der Eingabe von JK getötet, und es fand eine gründliche Ausspülung des gesamten Magen-Darmkanals statt, und Inhalt und Spülwasser wurden gesammelt; es fand

Tabelle 2. (Versuch 6—10.)

In allen fünf Versuchen hatte etwa 3 Stunden vor der Eingabe von Jodkalium eine doppeltseitige Nephrektomie in Äthernarkose stattgefunden. Bei der Operation kein Bluten.

Versuchstier Gewicht in g	Kaninchen 3800	Kaninchen 3150	Hund 9000	Hund 7800	Kaninchen 3150
Versuch Nr.	6	7	8	9	10
Eingabe pro kg	0,50 g JK	0,50 g JK	0,50 g JK	0,50 g JK	0,50 g JK
Stunden nach der Eingabe	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %
1	0,012	0,011	0,043	0,022	0,018
2	0,025	0,018	0,056	0,049	0,023
3	0,038	0,030	0,070	0,064	0,034
4	0,047	0,043	0,074	0,072	0,041
5	0,061	0,047	0,087	4 Stunden nach der Eingabe von JK getötet.	4 Stunden nach der Eingabe von JK getötet.
6	0,068	0,056	0,085		
7	—	0,064	0,085		
8	—	—	0,083		
9	—	—	0,084		
10	0,086	—	0,088		
16	—	0,098	10 Stunden nach der Eingabe von JK getötet.		
24	0,087	0,098			



Kurve 2.

sich hierin 0,3455 g JK oder 7,88 % der eingegebenen Menge. In Versuch 9 und 10 wurden die Tiere 4 Stunden nach der Eingabe von JK getötet, und es wurde sofort danach eine doppelte Unterbindung des Magen-Darmkanals am Pylorus und an der Iliocöcalstelle unternommen, so daß man den Magen-, Dünndarm-, und Dickdarminhalt für sich sammeln konnte; die einzelnen Abschnitte des Darms wurden gründlich ausgespült.

Die Untersuchung des Magen-Darmkanals ergab:

Versuch 9 (Hund).

Mageninhalt	90 g	enthielt	0,7890	g	JK.
Dünndarminhalt	13 »	»	0,0	»	»
Dickdarminhalt	14 »	»	0,0	»	»

Im ganzen resorbiert 3,9 — 0,7990 = 3,113 g JK oder 40 cg pro Kilogramm.

Versuch 10 (Kaninchen).

Mageninhalt	281 g	enthielt	0,8890	g	JK.
Dünndarminhalt	45 »	»	0,0	»	»
Dickdarminhalt	167 »	»	0,0	»	»

Im ganzen resorbiert 1,58 — 0,8890 = 0,6910 g JK oder 22 cg JK pro Kilogramm.

Betrachtet man die beiden ersten Versuche (Kaninchen 6, 7), so weisen sie die schönste Übereinstimmung auf. Der Jodprozentsatz des Blutes nimmt hier von Stunde zu Stunde gleichmäßig zu während der ersten 10—12 Stunden nach der Eingabe, und hält sich darauf konstant, was darauf deutet, daß die Resorption jetzt beendigt ist, d. h. daß die ganze eingegebene Menge resorbiert worden ist. Die Kurven laufen nebeneinander her, und der Wert, den die Jodkonzentration im Blute erreicht hat, ist ungefähr derselben Größe (0,087 bis 0,098 %). Dies deutet darauf, daß die Jodkonzentration im Blute in einem recht konstanten Verhältnis zu der vom Organismus aufgenommenen Jodmenge steht. Daß die Kurve eine fast gleichmäßige Steigerung aufweist, läßt sich kaum in anderer Weise deuten, als daß die Resorption ganz gleichmäßig vonstatten geht, d. h. daß per Zeiteinheit ungefähr dieselbe Jodkaliummenge resorbiert wird, solange noch etwas Jodkalium im Verdauungskanal übrig ist.

Betrachtet man Versuch Nr. 8, in dem es sich um einen nephrektomierten Hund handelt, der gleichfalls 0,50 g JK pro Kilogramm erhielt, beobachtet man sofort, daß der Jodprozentsatz des Blutes hier bedeutend steiler, aber ganz gleichmäßig ansteigt während

der ersten 5 Stunden nach der Eingabe und sich darauf konstant erhält, bis das Tier 5 Stunden später getötet wird. Der Jodprozentsatz beträgt dann **0,088** %, also ganz dieselbe Größe wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. Die Resorption war hier fast vollständig beendigt, indem im ganzen Verdauungskanal nur 7,78 % der eingenommenen Menge übrig waren. Es unterliegt danach keinem Zweifel, daß die Resorption in allen drei Versuchen (6, 7 und 8) vollständig oder fast vollständig beendigt war, als der Jodprozentsatz im Blute konstant wurde; dagegen war die Geschwindigkeit, mit der die Resorption vonstatten ging, sehr verschieden, indem sie weit größer war beim Hund als beim Kaninchen. Dieser Unterschied könnte vielleicht darauf beruhen, daß der Darm des Kaninchens mehrere Schleimstoffe enthielt als der des Hundes, indem es eine recht bekannte Tatsache ist, daß Mucilaginosa in recht großem Maße die Resorption von Jodkalium verlangsamen, wenn sie entweder gleichzeitig eingegeben werden oder sich im Darmkanal finden (Anten[1])). Indessen findet man bei Sektionen in der Regel sowohl bei Hunden als bei Kaninchen das Duodenum und das Jejunum ungefähr leer.

Ferner zeigten die beiden nächsten Versuche (9 und 10), die bzw. an einem Hund und einem Kaninchen angestellt wurden, daß die Ursache sicherlich eine andere ist. Beide Tiere erhielten 0,50 g JK pro Kilogramm; 4 Stunden nach der Eingabe wurden die Tiere getötet, und es fand jetzt eine Bestimmung des Jodgehalts in bzw. Magen, Dünndarm und Dickdarm statt. Die Jodprozentsätze im Blute verhalten sich ganz wie erwartet; beim Hund (9) fällt der Jodprozentsatz, praktisch gesprochen, mit der Kurve des anderen Hundes (8) zusammen und erreicht ungefähr dieselbe Höhe wie dieser nach 4 Stunden (0,072—0,074 %); beim Kaninchen (10) fällt der Jodprozentsatz des Blutes gleichfalls mit dem der früheren Kaninchen 4 Stunden nach der Eingabe zusammen (0,047 bis 0,043 bis 0,041 %).

Die Untersuchung des Inhalts des Verdauungskanals ergab, daß sich nur im Mageninhalt Jod nachweisen ließ, während sich im Darminhalt kein Jod finden ließ.

Es scheint somit keinem Zweifel zu unterliegen, daß vom Darm aus die Resorption von Jodkalium sowohl beim Hund als beim Kaninchen sehr schnell stattfindet. Der Unterschied der Resorptionsgeschwindigkeit beim Hund und beim Kaninchen beruht darauf, daß das eingegebene Jodkalium beim Hund bedeutend schneller vom Magen in den Darm übergeht als beim Kaninchen.

1) a. a. O.

Wie bekannt, findet man bei Sektionen, auch nach mehrtägiger Inanition, den Kaninchenmagen mit einer recht festen, breiartigen Masse gefüllt, die von einer Schleimschicht umgeben ist, während der Magen des Hundes oft ungefähr leer ist. Wenn auch bei Eingabe einer Jodkaliumlösung in den Ventrikel des Kaninchens keine durchgreifende Vermischung zwischen demselben und dem Ventrikelinhalt stattfindet, indem das eingegebene Jodkalium sicherlich zum größten Teil recht schnell, unabhängig von dem Mageninhalt, in den Darm entleert wird, ist es doch leicht verständlich, daß die Entleerung in den Darm langsamer vonstatten gehen wird als bei Hunden, wo der Ventrikelinhalt recht dünnflüssig ist und schneller entleert wird.

Daß die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens für die Resorption des Jodkaliums eine so große Rolle spielen kann, ist ein bei der Wertschätzung der verschiedenen Funktionsproben (z. B. Schlayers) sicherlich zu berücksichtigendes Verhältnis.

Der nächste an einem nicht nephrektomierten Kaninchen angestellte Versuch offenbart ganz dasselbe Verhältnis; es ließ sich nur im Ventrikel Jodkalium nachweisen. Die Ausscheidung im Harn, die in diesem Versuch bestimmt wurde, war hier am größten in der zweiten Stunde nach der Eingabe.

Versuch 11 (Kaninchen, ♂, 3200 g Gewicht).

Bei Beginn des Versuches wurde die Blase entleert, und es wurde 0,50 g JK pro Kilogramm Körpergewicht in den Ventrikel eingegeben.

Stunden nach der Eingabe	Jod im Blute %	Harn		
		Menge ccm	Jodmenge g	Jod %
1	0,0361	8,3	0,0343	0,418
2	0,0611	12,4	0,1074	0,866
3	0,067	8	0,0938	1,173
4	0,064	7,8	0,0928	1,182

Das Tier wurde 4 Stunden nach der Eingabe des JK getötet; der Inhalt des Magens, des Dünn- und Dickdarms wurde je für sich angesammelt. Es wurde Jod weder im Dünn- noch im Dickdarminhalt nachgewiesen. Durch ein Versehen ging ein Teil des Jodinhalts vom Ventrikel verloren; doch wurde im ganzen 0,2023 g JK wiedergefunden.

Im Harn wurde im ganzen ausgeschieden 0,3278 g J, 0,4288 g JK entsprechend.

Um nun zu untersuchen, ob im Ventrikel eine nennenswerte Resorption stattfindet, unternahm ich in einem Versuch (12) eine Unterbindung des Pylorus vor Eingabe von Jodkalium. Die vom Magen

aus stattfindende Resorption war hier in den 4 Stunden, in denen der Versuch dauerte, gering, und es wurde denn auch in Übereinstimmung damit wenig Harn und darin nur kleine Jodmengen ausgeschieden (es waren im ganzen von der eingegebenen Menge 27,3 % resorbiert worden).

Versuch 12 (Kaninchen, 3350 g Gewicht).

8,30 Uhr a. m. Die Blase wird entleert.
9,00 Uhr a. m. In Äthernarkose findet eine doppelte Unterbindung des Pylorus statt.
12,30 Uhr p. m. Das Tier hat sich völlig erholt. Die Blase enthält 9 ccm Harn. Es wird 1,7 g JK in 40 ccm Wasser per os oder 0,5 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Zeit	Harn ccm	Ausgeschieden Jod g	Blutprobe entnommen	Jod im Blute %	Bemerkungen
8,30 Uhr a. m. bis 12,30 Uhr p. m.	9	—	—	—	12,30 Uhr wird 0,5 g JK pro Kilogramm eingegeben.
12,30 Uhr p. m. bis 1,30 Uhr p. m.	1,5	0,0002	1,00 Uhr 1,30 Uhr	0,002 0,007	—
1,30 Uhr p. m. bis 2,30 Uhr p. m.	1,5	0,0003	2,00 Uhr 2,30 Uhr	0,012 0,012	—
2,30 Uhr p. m. bis 3,30 Uhr p. m.	1,5	0,0005	3,30 Uhr	0,019	—
3,30 Uhr p. m. bis 4,30 Uhr p. m.	2	0,0034	4,30 Uhr	0,024	Das Tier wird getötet.

Sektion: Keine Peritonitis. Die Ligatur schließt vollständig. Keine Blutung noch Anzeichen von Gangrän. Der Dünndarm vollständig leer. Im Ventrikel finden sich 118 ccm von einem recht dünnflüssigen Inhalt. Im Ventrikelinhalt wurde 0,9281 g J = 1,214 g JK wiedergefunden; also sind in 4 Stunden vom Magen aus 0,456 g JK oder 27,3 % der eingegebenen Menge resorbiert.

Man muß nach obenstehendem Versuch annehmen, daß die Hauptmenge des eingegebenen Jodkaliums vom Darmkanal aus resorbiert wird; die Geschwindigkeit, womit die Resorption geschieht, hängt davon ab, wie schnell der Ventrikel seinen Inhalt in den Dünndarm entleert.

In vier von den vorhergehenden Versuchen (8, 9, 10 und 12) kann man die im Gesamtkörper enthaltene Jodmenge (d. h. die resorbierte und nicht ausgeschiedene Jodmenge) berechnen, indem man hier so-

wohl die eingegebene als die nicht resorbierte Menge und (Versuch 12) die Jodausscheidung im Harn kennt. Es ist a priori die Annahme wahrscheinlich, daß der Jodprozentsatz des Blutes von der gesamten Jodmenge abhängig ist, die das Tier enthält, ob sie aber dazu in einem annäherungsweise konstanten Verhältnis steht, läßt sich a priori nicht entscheiden. Wenn die Sache so liegt, daß das aufgenommene Jod sich im Organismus in einem recht konstanten Verhältnis zwischen dessen verschiedenen Geweben verteilt, muß sich ein konstantes Verhältnis finden zwischen dem Jodprozentsatz im Blute und der Menge Jod, die der Gesamtorganismus pro 100 g aufgenommen hat.

In untenstehender Tabelle ist angeführt teils die Jodkonzentration im Blute und teils die pro 100 g Gesamtkörper aufgenommene Menge (% Jod im Gesamtkörper), sowie das Verhältnis zwischen beiden.

Versuchstier	Jod im Blute %	% Jod im Gesamtkörper	Verhältnis zwischen % Jod im Blute und im Gesamtkörper
Hund 8 . . .	0,088	0,035	2,5
» 9 . . .	0,072	0,030	2,4
Kaninchen 10.	0,041	0,017	2,4
» 12.	0,024	0,010	2,4

Man kann kaum eine bessere Übereinstimmung erwarten. Daraus kann man also schließen, daß die Jodkonzentration, die das Blut in einem gegebenen Falle aufweist, in einem recht konstanten Verhältnis zu der Menge steht, die der Organismus zu dem gegebenen Zeitpunkt enthält [bei Hunden und Kaninchen wurde dieselbe Konstante (2,5) gefunden]. Die Jodkaliumkonzentration im Blute wird nach obenstehenden Versuchen also etwa $2^1/_2$mal so hoch sein, wie der Wert, den man finden würde, wenn das im Organismus enthaltene Jod mit ganz gleicher Konzentration über den ganzen Organismus verteilt wäre. Man kann also durch die Bestimmung des Jodprozentsatzes des Blutes recht genau abschätzen, wieviel Jod der Gesamtorganismus enthält. Auch in Fällen, wo Jod in großen Mengen intravenös eingegeben worden ist, wird die Konstante zwischen dem Jodprozentsatz des Blutes und dem Gesamtinhalt des Organismus trotz der abnormen Zufuhrweise beinahe dieselbe sein, wie ich in dem folgenden Aufsatz zeigen werde.

Da nach Eingabe per os der Hund das Jodkalium um so viel schneller resorbiert als das Kaninchen, als der Hund seinen Jodinhalt im Ventrikel schneller in den Darm entleert als das Kaninchen, war es

wahrscheinlich, daß der Jodprozentsatz des Blutes beim Hund sofort nach der Eingabe bedeutend steiler ansteigen wird als beim Kaninchen (s. Versuche 1—10); wie sich aber die Jodkurven späterhin verhalten werden, läßt sich nicht a priori entscheiden, indem dies von der Geschwindigkeit der Jodausscheidung im Harn abhängen wird. Um die Ausscheidung dieser beiden Tiere zu vergleichen, habe ich in Versuch 13 und 14 bzw. einem Hund und einem Kaninchen 0,50 g JK pro Kilogramm eingegeben und darauf Serienbestimmung des Jodprozentsatzes des Blutes und der Jodausscheidung im Harn unternommen. Die Resultate sind in untenstehenden Tabellen aufgeführt.

Versuch 13 (Hund, ♂, 9300 g Gewicht).

Die Blase wird durch Katheterisation und Saugen entleert.
Es werden im ganzen 4,6 g JK in 100 ccm Wasser per os eingegeben.

Zeit	Harn ccm	Jod im Harn %	Ausgeschieden vom eingegebenen J %	Blutprobe entnommen	Jod im Blute %	Bemerkungen
9. III. 9,00 Uhr a. m. bis 1,00 Uhr p. m.	31	—	—	—	—	1,00 Uhr p. m. 0,50 g JK pro Kilogramm.
1,00 Uhr p. m. bis 2,00 Uhr p. m.	57	0,299	5,15	1,30 Uhr p. m. 2,00 Uhr p. m.	0,034 0,058	—
2,00 Uhr p. m.[1]) bis 3,00 Uhr p. m.	40	1,023	12,37	2,30 Uhr p. m. 3,00 Uhr p. m.	0,071 0,069	—
3,00 Uhr p. m. bis 4,00 Uhr p. m.	18	1,443	7,84	3,30 Uhr p. m. 4,00 Uhr p. m.	0,068 0,064	—
4,00 Uhr p. m. bis 5,00 Uhr p. m.	12	1,644	5,99	5,00 Uhr p. m.	0,055	—
5,00 Uhr p. m. bis 6,00 Uhr p. m.	7	1,837	3,89	6,00 Uhr p. m.	0,052	—
6,00 Uhr p. m. bis 10. III. 1,00 Uhr p. m.	125	0,764	—	— 1,00 Uhr p. m.	— 0,022	—
1,00 Uhr p. m. bis 11. III. 1,00 Uhr p. m.	123	0,292	—	— 1,00 Uhr p. m.	— 0,007	—
1,00 Uhr p. m. bis 13. III. 1,00 Uhr p. m.	335	0,043	—	—	—	—
1,00 Uhr p. m. bis 14. III. 1,00 Uhr p. m.[2])	300	0,012	—	—	—	—

1) Erbrechen, der Auswurf enthält 0,206 g Jod.
2) Im ganzen im Harn 80,42% der eingegebenen Jodmenge ausgeschieden.

Versuch 14 (Kaninchen, ♂, 3350 g Gewicht).

Es wird im ganzen 1,66 g JK in 40 ccm Wasser per os eingegeben.

Zeit	Harn ccm	Jod im Harn %	Ausgeschieden vom eingegebenen J %	Blutprobe entnommen	Jod im Blute %	Bemerkungen
25. III. 9,00 Uhr p. m. bis 26. III. 9,00 Uhr a. m.	115	—	—	—	—	9,00 Uhr a. m. 0,50 g JK pro Kilogramm
9,00 Uhr a. m. bis 10,00 Uhr a. m.	2,6	0,250	0,51	10,00 Uhr a. m.	0,035	—
10,00 Uhr a. m. bis 11,00 Uhr a. m.	5	1,238	4,88	11,00 Uhr a. m.	0,047	—
11,00 Uhr a. m. bis 12,00 Uhr a. m.	10	1,320	10,4	12,00 Uhr a. m.	0,055	—
12,00 Uhr a. m. bis 1,00 Uhr p. m.	15	0,860	10,1	1,00 Uhr p. m.	0,056	—
1,00 Uhr p. m. bis 2,00 Uhr p. m.	15	0,664	7,67	2,00 Uhr p. m.	0,053	—
2,00 Uhr p. m. bis 3,00 Uhr p. m.	17	0,507	6,83	3,00 Uhr p. m.	0,048	—
3,00 Uhr p. m. bis 27. III. 9,00 Uhr a. m.	84	0,619	—	— 9,00 Uhr a. m.	— 0,009	—
9,00 Uhr a. m. bis 28. III. 9,00 Uhr a. m.	75	0,053	—	— 9,00 Uhr a. m.	— 0,005	—
9,00 Uhr a. m. bis 30. III. 3,00 Uhr p. m.[1]	235	0,027	—	—	—	—

Wie man aus den Tabellen ersieht, weist der Hund zu jeder beliebigen Zeit des Versuches einen höheren Jodprozentsatz im Blute auf als das Kaninchen, und zwar trotzdem der Hund 1 Stunde nach Beginn des Versuches etwas von der eingegebenen Menge auswarf. In beiden Fällen wird ungefähr die ganze eingegebene Menge im Harn wiedergefunden (80,42—89,01 % der eingegebenen Menge). Betrachtet man aber die Ausscheidung im Harn, so sieht man, daß das Kaninchen das eingegebene Jod etwas leichter ausscheidet als der Hund. Gleich nach der Eingabe ist die Ausscheidung, wie natürlich, am größten beim Hund, aber bereits in der dritten Stunde nach der Eingabe scheidet das Kaninchen eine größere prozentische Menge vom

1) Im ganzen im Harn 89,01 % der eingegebenen Jodmenge ausgeschieden.

Eingegebenen aus als der Hund. Im Laufe der ersten 5 Stunden nach der Eingabe wird die prozentweise berechnete Ausscheidung der eingegebenen Jodmenge bei den beiden Tieren ungefähr dieselbe sein; da aber der prozentische Jodinhalt des Blutes die ganze Zeit beim Hund bedeutend größer war, ist es einleuchtend, daß das Kaninchen das eingegebene Jod leichter ausgeschieden hat. Diese Verhältnisse beruhen sicherlich darauf, daß es überhaupt schwer ist, beim Hunde eine starke Diurése hervorzurufen und zu unterhalten, es sei denn, daß dem Organismus große Wassermengen zugeführt werden.

Das Jod wird denn auch beim Hund in bedeutend höheren Konzentrationen ausgeschieden als beim Kaninchen. Es ist denn auch leicht erklärlich, weshalb die größte Ausscheidung des Hundes in die zweite Stunde nach der Eingabe fällt, beim Kaninchen (Versuch 3 und 14) aber erst in die dritte Stunde. Anten[1]) fand die Ausscheidung beim Menschen in der Regel am größten in der zweiten Stunde nach der Eingabe, mitunter fiel die größte Ausscheidung jedoch in die erste oder dritte Stunde. Diese Verschiedenheiten beruhen sicherlich auf der schwankenden Geschwindigkeit, mit der der Ventrikel seinen Jodinhalt an den Darm abgibt.

Bei sparsamer Diurese ändern sich die Verhältnisse bedeutend. In untenstehendem Versuch (15) war die Diurese und der Wasservorrat des Tieres nur gering, indem das Tier 4 Tage hindurch ausschließlich Hafer und Heu erhalten hatte.

Die Ausscheidung ist in Versuch 15 sehr gering und erreicht erst in der vierten Stunde nach der Eingabe ihr Maximum, und in Übereinstimmung damit sind hier denn auch die Jodprozentsätze im Blute — die Gabe pro Kilogramm beträgt hier wie in den beiden vorhergehenden Versuchen 0,50 g JK — bedeutend höher als in Versuch 14, in dem die Diurese eine reichliche war. Der Jodprozentsatz im Blute ist denn auch fortwährend zunehmend.

Die Schwankungen der Jodkonzentration des Blutes nach Eingabe einer einzelnen Gabe Jodkalium werden also zuvörderst von der Geschwindigkeit abhängig sein, mit der das eingegebene Jod vom Ventrikel aus in den Darm übergeht, und sodann von der Geschwindigkeit, mit der das Jod im Harn ausgeschieden wird. Da der Hund das eingegebene Jod schneller aufnimmt als das Kaninchen, es dagegen schwieriger ausscheidet, ist es leicht erklärlich, daß er nach derselben Gabe Jodkalium pro Kilogramm

1) a. a. O.

Versuch 15 (Kaninchen, ♂, 2970 g Gewicht).

Das Tier war an den vier vorhergehenden Tagen ausschließlich mit Hafer und Heu gefüttert worden. Das Gewicht hatte von 3320 g bis auf 2970 g abgenommen. Der Harn war sparsam, dunkel und sirupartig.

Es wird im ganzen 1,47 g JK in 32 ccm Wasser eingegeben.

Zeit	Harn ccm	Jod im Harn %	Ausgeschieden vom eingegebenen J %	Blutprobe entnommen	Jod im Blute %	Bemerkungen
13. III. 8,30 Uhr a. m. bis 1,00 Uhr p. m.	6,3	—	—	—	—	1,00 Uhr p. m. 0,5 g JK pro Kilogramm.
1,00 Uhr p. m. bis 2,00 Uhr p. m.	0,6	0,117	0,06	1,30 Uhr p. m. 2,00 Uhr p. m.	0,014 0,026	—
2,00 Uhr p. m. bis 3,00 Uhr p. m.	3,5	0,705	2,2	2,30 Uhr p. m. 3,00 Uhr p. m.	0,039 0,051	—
3,00 Uhr p. m. bis 4,00 Uhr p. m.	4	1,050	3,74	3,30 Uhr p. m. 4,00 Uhr p. m.	0,052 0,054	—
4,00 Uhr p. m. bis 5,00 Uhr p. m.	4,5	1,338	5,36	— 5,00 Uhr p. m.	— 0,055	—
5,00 Uhr p. m. bis 6,00 Uhr p. m.	3	1,283	3,43	— 6,00 Uhr p. m.	— 0,055	—
6,00 Uhr p. m. bis 14. III. 1,00 Uhr p. m.	6,5	0,703	—	— 1,00 Uhr p. m.	— 0,061	—

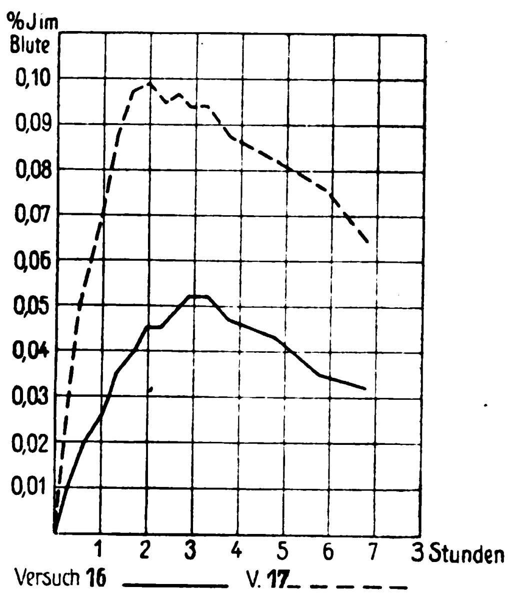
Am 15. III. wurde das Kaninchen tot aufgefunden.

Die Sektion wies nichts Besonderes auf; im Blute 0,068 % Jod.

wie das Kaninchen zu jeder beliebigen Zeit eine bedeutend höhere Jodkonzentration im Blute aufweist als dieses. Davon sieht man ein Beispiel in untenstehenden zwei Versuchen (16 und 17, Tabelle 3). Obgleich die Gabe in beiden Fällen dieselbe ist, 0,49 g JK pro Kilogramm Körpergewicht, ist der Jodprozentsatz des Hundes doch doppelt so hoch wie der des Kaninchens; dies ergibt sich besonders deutlich aus Kurve 3, die die Schwankungen des Jodprozentsatzes im Blute bei Versuch 16 und 17 darstellt. Wenn man also auch die Größe der Gabe unter Berücksichtigung des Gewichts berechnet, werden andere Verhältnisse, wie die Entleerungsgeschwindigkeit des Ventrikels und das Ausscheidungsvermögen der Niere bewirken können, daß ein Arzneimittel in den verschiedenen Fällen nicht mit derselben Konzentration im Blute auftreten wird.

Tabelle 3. (Versuch 16—17.)

Versuchstier Gewicht in g	Kaninchen 4100	Hund 12 000	Versuchstier Gewicht in g	Kaninchen 4100	Hund 12 000
Versuch Nr.	16	17	Versuch Nr.	16	17
Eingabe pro kg	0,49 g JK	0,49 g JK	Eingabe pro kg	0,49 g JK	0,49 g JK
Stunden nach der Eingabe	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Stunden nach der Eingabe	Jod im Blute %	Jod im Blute %
0 Stdn. 10 Min.	0,006	0,022	2 Stdn. 35 Min.	0,049	0,097
0 » 20 »	0,013	0,035	2 » 55 »	0,052	0,094
0 » 30 »	0,017	0,048	3 » 15 »	0,052	0,094
0 » 45 »	0,022	0,060	3 » 45 »	0,047	0,088
1 » 0 »	0,026	0,071	4 » 45 »	0,043	0,082
1 » 15 »	0,034	0,087	5 » 45 »	0,035	0,076
1 » 35 »	0,040	0,097	6 » 45 »	0,032	0,064
1 » 55 »	0,045	0,098	20 » 0 »	0,007	0,033
2 » 15 »	0,045	0,095	44 » 0 »	0,000 [1])	0,014



Kurve 3.

Versuche mit Eingabe von wiederholten Gaben von Jodkalium.

Gibt man mehrere Gaben von Jodkalium nacheinander ein, ist danach zu erwarten, daß der Jodprozentsatz des Blutes nach jeder neuen Eingabe eine Steigerung aufweist. In untenstehenden Tabellen über drei Versuche (18, 19 und 20), in denen mit 5 stündigen Zwischen-

1) Im ganzen im Harn ausgeschieden: 90,55 % des eingegebenen JK.

räumen verschiedene Mengen von Jodkalium eingegeben wurden, bestätigt sich diese Vermutung denn auch. Nach der ersten Eingabe nimmt der Prozentsatz im Blute in gewöhnlicher Weise zu, und nach der zweiten Eingabe, welche stattfand, als die Jodkonzentration im Blute wieder abzufallen begonnen hatte, nimmt der Prozentsatz wieder zu; die Zunahme, die er ausweist, ist jedoch nicht so groß wie die nach der ersten Eingabe.

Man hat in Versuch 18 ein Beispiel davon, daß das Jod recht lange im Organismus bleiben kann; so findet sich nach 48 Stunden noch 0,017 % im Blute. Daß das Jod, das sonst recht leicht von der Niere ausgeschieden wird, so lange im Organismus bleiben kann, beruht sicherlich darauf, daß es, wenn es auch nicht wie das Brom Chlor erstatten kann, dem Organismus doch nicht fremder ist, als daß es wahrscheinlich statt einer gewissen Menge Chlor eintreten kann.

Tabelle 4. (Versuch 18—20.)

Versuchstier Gewicht in g	Hund 12 000 g	Kaninchen 3360 g	Kaninchen 3400 g
Versuch Nr.	18	19	20
Eingabe pro kg	0,17 g JK	0,30 g JK	0,15 g JK
Stunden nach der ersten Eingabe	Jod im Blute %	Jod im Blute %	Jod im Blute %
1/2	0,026	0,016	—
1	0,030	0,033	0,020
1 1/2	0,032	0,039	—
2	0,031	0,043	0,020
2 1/2	0,032	0,044	—
3	0,031	0,044	verloren
4	0,029	0,044	—
5[1]	0,025	0,045	0,017
5 1/2	0,048	0,058	—
6	0,048	0,067	0,030
6 1/2	0,050	0,079	—
7	0,050	0,076	0,028
7 1/2	0,050	0,076	—
8	0,048	0,080	0,024
9	0,044	0,070	0,021
10	0,044	0,062	—
24	0,022	0,025	0,000
48	0,017	—	—

1) 5 Stunden nach Beginn des Versuches erhalten alle drei Tiere wieder dieselbe Gabe JK.

In Versuch 21—24 wurden durch mehrere Tage 3 mal täglich verschiedene Gaben JK nacheinander eingegeben.

Versuch 21 (Kaninchen, 3910 g Gewicht; Hafer, Heu, Rüben).

Es wird 3 mal täglich 0,5 g JK in 50 ccm Wasser oder 0,13 g pro Kilogramm Körpergewicht eingegeben.

Probe entnommen	Jod im Blute %	Probe entnommen	Jod im Blute %
14. V. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000	15. V. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,013
9,30 Uhr a. m.	0,006	10,00 Uhr a. m.	0,027
10,00 Uhr a. m.	0,011	11,00 Uhr a. m.	0,026
11,00 Uhr a. m.	0,015	12,00 Uhr a. m.	0,021
12,00 Uhr a. m.	0,018	1,00 Uhr p. m.[1]	0,018
1,00 Uhr p. m.[1]	0,017	2,00 Uhr p. m.	0,026
2,00 Uhr p. m.	0,024	3,00 Uhr p. m.	0,028
3,00 Uhr p. m.	0,030	4,00 Uhr p. m.	0,029
4,00 Uhr p. m.	0,031	5,00 Uhr p. m.[1]	0,025
5,00 Uhr p. m.[1]	0,026	6,00 Uhr p. m.	0,038
6,00 Uhr p. m.	0,034	7,00 Uhr p. m.	0,039
7,00 Uhr p. m.	0,037	8,00 Uhr p. m.	0,034
8,00 Uhr p. m.	0,035	9,00 Uhr p. m.	0,029
9,00 Uhr p. m.	0,033	16. V. 9,00 Uhr p. m.	0,000

Versuch 22 (Hund, 7700 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuche 3 mal täglich 0,5 g JK in 35 ccm Wasser oder 0,065 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Probe entnommen	Jod im Blute %	Probe entnommen	Jod im Blute %
14. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000	16. VI. 5,00 Uhr p. m.[1]	0,006
11,00 Uhr a. m.	0,011	7,00 Uhr p. m.	0,015
1,00 Uhr p. m.[1]	0,011	9,00 Uhr p. m.	0,010
3,00 Uhr p. m.	0,017	17. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000
5,00 Uhr p. m.[1]	0,015	11,00 Uhr a. m.	0,009
7,00 Uhr p. m.	0,021	1,00 Uhr p. m.[1]	0,007
9,00 Uhr p. m.	0,017	3,00 Uhr p. m.	0,014
15. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,007	5,00 Uhr p. m.[1]	0,012
11,00 Uhr a. m.	0,018	7,00 Uhr p. m.	0,019
1,00 Uhr p. m.[1]	0,013	9,00 Uhr p. m.	0,016
3,00 Uhr p. m.	0,018	18. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,005
5,00 Uhr p. m.[1]	0,015	11,00 Uhr a. m.	0,014
7,00 Uhr p. m.	0,018	1,00 Uhr p. m.[1]	0,011
9,00 Uhr p. m.	0,015	3,00 Uhr p. m.	0,016
16. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,002	5,00 Uhr p. m.[1]	0,011
11,00 Uhr a. m.	0,012	7,00 Uhr p. m.	0,017
1,00 Uhr p. m.[1]	0,008	9,00 Uhr p. m.	0,012
3,00 Uhr p. m.	0,011	19. VI. 9,00 Uhr a. m.	0,002

1) Eingabe von 0,5 g JK.

Versuch 23 (Hund, 7700 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuch 3 mal täglich 1 g JK in 35 ccm Wasser oder 0,13 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Probe entnommen	Jod im Blute %	Probe entnommen	Jod im Blute %
21. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000	23. VI. 5,00 Uhr p. m.[1]	0,039
11,00 Uhr a. m.	0,020	7,00 Uhr p. m.	0,057
1,00 Uhr p. m.[1]	0,015	9,00 Uhr p. m.	0,050
3,00 Uhr p. m.	0,028	24. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,033
5,00 Uhr p. m.[1]	0,027	11,00 Uhr a. m.	0,040
7,00 Uhr p. m.	0,039	1,00 Uhr p. m.[1]	0,038
9,00 Uhr p. m.	0,031	3,00 Uhr p. m.	0,041
22. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,012	5,00 Uhr p. m.[1]	0,037
11,00 Uhr a. m.	0,033	7,00 Uhr p. m.	0,050
1,00 Uhr p. m.[1]	0,030	9,00 Uhr p. m.	0,045
3,00 Uhr p. m.	0,049	25. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,034
5,00 Uhr p. m.[1]	0,042	11,00 Uhr a. m.	0,038
7,00 Uhr p. m.	0,059	1,00 Uhr p. m.[1]	0,032
9,00 Uhr p. m.	0,048	3,00 Uhr p. m.	0,037
23. VI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,023	5,00 Uhr p. m.[1]	0,029
11,00 Uhr a. m.	0,040	7,00 Uhr p. m.	0,038
1,00 Uhr p. m.[1]	0,032	9,00 Uhr p. m.	0,028
3,00 Uhr p. m.	0,041	26. VI. 9,00 Uhr a. m.	0,018

Versuch 24 (Hund, 12000 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuch 3 mal täglich 2 g JK in 50 ccm Wasser oder 0,17 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Probe entnommen	Jod im Blute %	Probe entnommen	Jod im Blute %
21. VI. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,000	24. VI. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,070
1,00 Uhr p. m.[2]	—	1,00 Uhr p. m.[2]	—
5,00 Uhr p. m.[2]	—	5,00 Uhr p. m.[2]	—
7,00 Uhr p. m.	0,065	7,00 Uhr p. m.	0,096
22. VI. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,027	25. VI. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,061
1,00 Uhr p. m.[2]	—	1,00 Uhr p. m.[2]	—
5,00 Uhr p. m.[2]	—	5,00 Uhr p. m.[2]	—
7,00 Uhr p. m.	0,089	7,00 Uhr p. m.	0,105
23. VI. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,046	26. VI. 9,00 Uhr a. m.	0,063
1,00 Uhr p. m.[2]	—		
5,00 Uhr p. m.[2]	—		
7,00 Uhr p. m.	0,101		

1) Eingabe von 1 g JK.
2) Eingabe von 2 g JK.

Bei diesen vier Versuchen (21, 22, 23 und 24) erhielten die Tiere mehrere Tage (bis 7) hindurch regelmäßig 3mal täglich eine Jodkaliumgabe, und es wurden periodische Bestimmungen des Jodgehalts des Blutes ausgeführt. Wie aus den Tabellen hervorgeht, tritt sofort nach jeder neuen Gabe eine Zunahme und etwas später wieder ein Abfall des Jodprozentsatzes des Blutes ein, so daß die Kurve des Jodprozentsatzes einen wellenförmigen Verlauf annimmt. Der höchste Jodprozentsatz — 2 Stunden nach der letzten Tagesgabe — ist an den verschiedenen Tagen ungefähr derselbe; in einzelnen Fällen wird er gar niedriger, allmählich, wie der Versuch vorwärts schreitet (22 und 23), wie auch das Blut (22), das sonst vor der Eingabe der ersten Tagesgabe Jod zu enthalten pflegt, plötzlich einige Tage nach Beginn des Versuches vor der Eingabe der ersten Gabe jodfrei ist.

Am natürlichsten ist es, derartige Schwankungen des Jodprozentsatzes im Blute aus Verschiedenheiten der Ausscheidung zu erklären; daß die Ausscheidung von Tag zu Tag bedeutend schwanken kann, wenn auch täglich dieselben Mengen Jodkalium zugeführt werden, geht denn auch deutlich aus untenstehenden Versuchen (25, 26 und 27) hervor.

In dem ersten dieser Versuche (25), in welchem das Tier 3mal täglich 0,08 g JK pro Kilogramm erhielt, nimmt, wie aus der Tabelle ersichtlich, in der außer dem Jodprozentsatze des Blutes noch die Menge angeführt ist, die im Laufe eines Tages prozentweise von der Tagesgabe ausgeschieden wird, die Jodkonzentration des Blutes fortwährend von Tag zu Tag zu, wonach sie, da man aufhört, dem Tier Jodkalium zu geben, wieder fällt. Die Erklärung dieses Verhältnisses liegt darin, daß die Ausscheidung im Harn, die an den ersten Tagen einigermaßen reichlich ist (78,03 % der Tagesgabe) an dem zweiten und namentlich an dem dritten Versuchstag sehr gering ist, am dritten Tag nur 13,66 % der Tagesgabe; aber am nächsten Tage nimmt die Ausscheidung wieder zu und beträgt dann 86,3 % der Tagesgabe. Einen besonderen Grund dazu, daß die Ausscheidung in der Weise schwankt, kann man nicht angeben; möglicherweise kann es sich um eine Nierenmüdigkeit handeln, die allmählich, wie die Konzentration im Blute zunimmt, überwunden wird.

Ganz entsprechende Schwankungen der Ausscheidung von Tag zu Tag sieht man in dem nächsten Versuch (26), in dem das Tier sieben Tage nacheinander 3mal täglich 0,14 g JK pro Kilogramm erhielt. Die Jodausscheidung im Harn nimmt hier von Tag zu Tag zu, bis sie am d r i t t e n T a g e 93,7 % d e r T a g e s g a b e beträgt; darauf nimmt die Ausscheidung fortwährend ab, so daß sie am sechsten

Versuch 25 (Kaninchen, 3800 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuche 3 mal täglich 0,30 g JK in 40 ccm Wasser oder 0,08 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Zeit	Jod im Blute %	Harn ccm	% J ausgeschieden von der Tagesgabe
13. XII. 10,00 Uhr a. m.[1])	0,000	313	78,03 % (0,537 g J)
12,00 Uhr a. m.	0,005		
2,00 Uhr p. m.[1])	0,007		
4,00 Uhr p. m.	0,015		
6,00 Uhr p. m.[1])	0,010		
8,00 Uhr p. m.	0,018		
14. XII. 10,00 Uhr a. m.[1])	0,000	85	53,32 % (0,361 g J)
12,00 Uhr a. m.	0,014		
2,00 Uhr p. m.[1])	0,014		
4,00 Uhr p. m.	0,025		
6,00 Uhr p. m.[1])	0,020		
8,00 Uhr p. m.	0,029		
15. XII. 10,00 Uhr a. m.[1])	0,013	33	13,66 % (0,094 g J)
12,00 Uhr a. m.	0,023		
2,00 Uhr p. m.[1])	0,023		
4,00 Uhr p. m.	0,033		
6,00 Uhr p. m.[1])	0,036		
8,00 Uhr p. m.	0,046		
16. XII. 10,00 Uhr a. m.[1])	0,053	72	86,3 % (0,593 g J)
12,00 Uhr a. m.	0,057		
2,00 Uhr p. m.[1])	0,061		
4,00 Uhr p. m.	0,070		
6,00 Uhr p. m.[1])	0,077		
8,00 Uhr p. m.	0,080		
17. XII. 10,00 Uhr a. m.	0,049		
18. XII. 10,00 Uhr a. m.	0,021		

Vom 17. XII.—21. XII. im ganzen 0,6276 g Jod ausgeschieden.

Im ganzen 2,212 g Jod oder 80,4 % der eingegebenen Menge im Harn wiedergefunden.

Tage nur 58,7 % der Tagesgabe beträgt und am siebenten Tag Anurie eintritt; gleichzeitig ist die Jodkonzentration des Blutes in fortwährender Zunahme begriffen und beträgt beim Tode des Tieres 0,196 %. Hier muß man also annehmen, daß die fortwährende Überschwemmung des Organismus mit Jod eine deletäre Wirkung ausgeübt hat, die zur Anurie und zum Tod führte.

1) Eingabe von 0,3 g JK.

Versuch 26 (Kaninchen, 3600 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuche 3mal täglich 0,5 g JK in 35 ccm Wasser oder 0,14 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Zeit	Jod im Blute %	% J ausgeschieden von der Tagesgabe	Zeit	Jod im Blute %	% J ausgeschieden von der Tagesgabe
30. XI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000		3. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,047	
11,00 Uhr a. m.	0,022		11,00 Uhr a. m.	0,076	
1,00 Uhr p. m.[1]	0,020		1,00 Uhr p. m.[1]	0,063	
3,00 Uhr p. m.	0,036	64,8 %	3,00 Uhr p. m.	0,078	81,3 %
5,00 Uhr p. m.[1]	0,027	(0,742 g J)	5,00 Uhr p. m.[1]	0,073	(0,932 g J)
7,00 Uhr p. m.	0,043		7,00 Uhr p. m.	0,088	
9,00 Uhr p. m.	0,038		9,00 Uhr p. m.	0,088	
1. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,017		4. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,058	
11,00 Uhr a. m.	0,039		11,00 Uhr a. m.	0,082	
1,00 Uhr p. m.[1]	0,037		1,00 Uhr p. m.[1]	0,085	69,7 %
3,00 Uhr p. m.	0,053	67,3 %	3,00 Uhr p. m.	0,100	(0,799 g J)
5,00 Uhr p. m.[1]	0,054	(0,772 g J)	5,00 Uhr p. m.[1]	0,101	
7,00 Uhr p. m.	0,070		7,00 Uhr p. m.	0,114	
9,00 Uhr p. m.	0,066		5. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,084	
2. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,042		1,00 Uhr p. m.[1]	0,109	58,7 %
11,00 Uhr a. m.	0,063		5,00 Uhr p. m.[1]	0,126	(0,672 g J)
1,00 Uhr p. m.[1]	0,063		6. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,120	
3,00 Uhr p. m.	0,081	93,7 %	11,00 Uhr a. m.	0,149	
5,00 Uhr p. m.[1]	0,073	(1,097 g J)	1,00 Uhr p. m.[1]	0,146	
7,00 Uhr p. m.	0,086		3,00 Uhr p. m.	0,170	0
9,00 Uhr p. m.	0,084		5,00 Uhr p. m.[1]	0,177	
			8,00 Uhr p. m.	0,196	
			7. XII. 9,00 Uhr a. m.[2]	0,196	

Sektion: Nichts Besonderes; namentlich kein Lungenödem; die Blase leer.

Im dritten Versuch (27) wird 3mal täglich 0,13 g JK pro Kilogramm eingegeben. Der Jodprozentsatz des Blutes nimmt fortwährend zu; dagegen nimmt die Ausscheidung am dritten Tage bedeutend ab und beträgt nun nur 14,6 % der Tagesgabe; das Tier, ein Hund, stirbt nun an einer akuten Jodvergiftung. Die Sektion ergibt ein kolossales Lungenödem und viel Exsudat in der Pleura. Dieses Pleuraexsudat weist einen bedeutend höheren Jodprozentsatz auf als das Blut. Das vom Tier bei der Sektion dargebotene Bild ist also ganz dasselbe wie

1) Eingabe von 0,5 g JK.

2) Das Tier wird tot aufgefunden.

Versuch 27 (Hund, 7600 g Gewicht).

Es wurde in diesem Versuch 3 mal täglich 1 g JK in 60 ccm Wasser oder 0,13 g JK pro Kilogramm eingegeben.

Zeit	Jod im Blute %	% J ausgeschieden von der Tagesgabe
30. XI. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,000	64,4 % (1,477 g J)
11,00 Uhr a. m.	0,022	
1,00 Uhr p. m.[1]	0,021	
3,00 Uhr p. m.	0,036	
5,00 Uhr p. m.[1]	0,035	
7,00 Uhr p. m.	0,043	
9,00 Uhr p. m,	0,039	
1. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,027	70,8 % (1,624 g J)
11,00 Uhr a. m.	0,040	
1,00 Uhr p. m.[1]	0,041	
3,00 Uhr p. m.	0,058	
5,00 Uhr p. m.[1]	0,053	
7,00 Uhr p. m.	0,064	
9,00 Uhr p. m.	0,058	
2. XII. 9,00 Uhr a. m.[1]	0,038	14,6 % (0,336 g J)
11,00 Uhr a. m.	0,058	
1,00 Uhr p. m.[1]	0,060	
3,00 Uhr p. m.	0,073	
5,00 Uhr p. m.[1]	0,082	
7,00 Uhr p. m.	0,096	
9,00 Uhr p. m.	0,092	

Den 3. XII. morgens gestorben. Sanguinolenter Schaum in den Nasenlöchern.

Sektion: Kolossales Lungenödem. In der Pleura 220 ccm Flüssigkeit (0,123 % J). Die Trachea voll von Schaum. Im übrigen nichts Besonderes.

Aus der eingegebenen Jodmenge und aus der im Harn ausgeschiedenen Menge läßt sich der Jodgehalt des Tieres pro Kilogramm zu 0,56 g J berechnen.

es Boehm[2]) konstant bei Hunden 12—36 Stunden nach intravenöser Eingabe von 0,7—0,8 g JNa pro Kilogramm vorfand. Boehms Untersuchungen wurden später von Chiari und Yanuschke[3]) bestätigt, welche Forscher meinten, daß die gesteigerte Transsudation davon herrührte, daß das Jod die Permeabilität der Gefäßwände erhöhte,

1) Eingabe von 1 g JK.

2) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 328.

3) Wiener klin. Wochenschrift 1910, 23. Jahrgang, Nr. 12. — Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 20.

und fanden, daß diese Wirkung beschränkt wurde, wenn gleichzeitig perkutan Kalksalze zugeführt wurden.

Eigentümlich ist es, daß dieses Tier in einem früheren Versuch (23) dieselbe Gabe, 0,13 g JK pro Kilogramm 3mal täglich, 5 Tage nacheinander ertragen hatte, ohne irgendwelches Anzeichen von Vergiftung darzubieten.

Überhaupt ist es das einzige Mal, wo ich bei meinen zahlreichen Versuchen ein Anzeichen des sogenannten Jodismus angetroffen habe. Ich werde nicht näher darauf eingehen, worauf der Jodismus überhaupt beruht oder wie es kommt, daß er in gewissen Fällen plötzlich auftritt. Eine direkte Abhängigkeit von der Jodkonzentration scheint also nicht vorzuliegen, indem man in verschiedenen Fällen beobachtet hat, daß die Tiere längere Zeit hindurch eine recht hohe Jodkonzentration im Blute aufweisen, so in Versuch Nr. 21, 22, 23, 24 und 25, ohne irgendwelches Anzeichen von Jodismus darzubieten.

Versuche mit Eingabe von Jodkalium an Menschen.

Schließlich werde ich noch zwei Versuche besprechen, bei denen ich Bestimmungen des Jodgehaltes im Blute von Menschen anstellte, die Jodkalium erhalten hatten.

Obgleich im Verhältnis zu den Tierversuchen sehr kleine Dosen gegeben wurden, gelang es doch die Schwankung des Jodprozentsatzes des Blutes genau zu verfolgen.

Im Versuch 28 habe ich 2 g JK oder 0,03 g JK pro Kilogramm Körpergewicht eingenommen. Wie man aus der Tabelle ersieht, erreicht der Jodprozentsatz des Blutes sein Maximum (0,0067 %) bereits eine halbe Stunde nach der Einnahme, was sicherlich damit zusammenhängt, daß der Ventrikel leer war ($1^1/_2$ Stunden vorher eine Tasse Kaffee und zwei Stück Weißbrot genossen). Danach nimmt der Prozentsatz allmählich ab, und 24 Stunden später läßt sich durch Mikrobestimmung kein Jod im Blute nachweisen. Im Harn wurden im ganzen 76,1 % der eingenommenen Menge wiedergefunden.

Man darf sicherlich davon ausgehen, daß zur Erreichung der erwünschten Wirkung spezifischer Arzneimittel eine bestimmte Konzentration derselben im Blute erforderlich ist; es ist daher recht überflüssig, auf die Bedeutung aufmerksam zu machen, die es haben würde, wenn man derartige periodische Bestimmungen anstellen könnte, z. B. Bestimmungen von Quecksilber bei der Syphilis, von Bromnatrium bei der Epilepsie, von Chinin bei der Malaria und vielleicht von Jodkalium bei der tertiären Syphilis.

Versuch 28 (J. B., 29 Jahre, 60 kg Gewicht).

Es wurden in diesem Versuche 2 g JK in 200 ccm Wasser oder 0,03 g JK pro Kilogramm eingegeben.

8,30 Uhr a. m.: Kaffee, 2 Stück Weißbrot.

Zeit	Harnmenge	Jod im Harn g	Jod im Harn %	Probe entnommen	Jod im Blute %
9. XII. 9,30 Uhr a. m.[1] bis 11,30 Uhr a. m.	160	0,2438	0,152	9. XII. 9,30 Uhr a. m.	0,0000
				10,00 Uhr a. m.	0,0067
				10,30 Uhr a. m.	0,0055
				11,00 Uhr a. m.	0,0057
				11,30 Uhr a. m.	0,0051
11,30 Uhr a. m. bis 1,30 Uhr p. m.	92	0,1704	0,185	12,00 Uhr a. m.[2]	0,0045
				1,00 Uhr p. m.	0,0035
1,30 Uhr p. m. bis 3,30 Uhr p. m.	118	0,1321	0,112	2,00 Uhr p. m.	0,0031
				3,00 Uhr p. m.	0,0026
3,30 Uhr p. m. bis 5,30 Uhr p. m.	104	0,1159	0,111	4,00 Uhr p. m.	0,0017
5,30 Uhr p. m. bis 10. XII. 9,30 Uhr a. m.[3]	450	0,3437	0,076	10. XII. 9,30 Uhr a. m.	0,0000
9,30 Uhr a. m. bis 11. XII. 9,30 Uhr a. m.[4]	1040	0,1576	0,015		

Im ganzen 1,1635 g Jod im Harn oder **76,1%** der eingegebenen Menge wiedergefunden.

Versuch 29 (Kind [Tetania infantilis], 3600 g Gewicht, 4 Monate alt).

Zeit	Jod im Blute %	Bemerkungen
12,00 Uhr a. m.	0,000	0,14 g JK pro Kilogramm.
12,45 Uhr p. m.	0,0083	—
1,30 Uhr p. m.	0,0111	—
2,15 Uhr p. m.	0,0101	—

1) Eingabe von 2 g JK.
2) Frühstück, Bier, Kaffee.
3) Jod im Speichel.
4) 9,30 Uhr: Kein Jod im Speichel noch im Harn.

Es fand im Versuch 29 vor der Eingabe und 1 Stunde nach derselben eine Reaktionsuntersuchung der Muskulatur statt, indem das Kind Jodkalium erhalten hatte, um zu untersuchen, ob dieses auf das Erbsche Symptom eine Wirkung ausübte, was nicht der Fall war.

Zusammenfassung.

1. **Nach Eingabe einer einzelnen größeren Gabe Jodkalium** nimmt der Jodprozentsatz des Blutes während der ersten Stunde schnell und darauf langsamer zu und erreicht sein Maximum 2 bis 3 Stunden nach der Eingabe.

2. Im Magen findet nur eine sehr geringe Resorption von Jodkalium statt; dagegen findet die Resorption außerordentlich schnell im Darm statt, sicherlich schon zum größten Teil im Duodenum.

3. Die Geschwindigkeit, mit der das Jodkalium vom Verdauungskanal aus im Organismus aufgenommen wird, wird daher von der Geschwindigkeit abhängen, mit der der Magen das eingegebene Jodkalium in den Dünndarm entleert. Dieses Verhältnis ist in Verbindung mit der etwas langsameren Jodausscheidung im Harn beim Hund der Grund dazu, daß der prozentische Jodgehalt des Blutes beim Hund nach derselben Gabe Jodkalium pro Kilogramm Körpergewicht bedeutend größer ist als beim Kaninchen.

4. Die Jodkonzentration des Blutes steht in einem recht konstanten Verhältnis zu der Menge Jod, die der ganze Organismus enthält, indem sie etwa $2^1/_2$ mal so groß ist, wie sie sein würde, wenn das Jod mit derselben Konzentration über den ganzen Organismus verteilt wäre.

5. Werden, über den ganzen Tag verteilt, **mehrere Gaben von Jodkalium eingegeben,** so nimmt die Jodkonzentration im Blute nach jeder Gabe sofort zu, um darauf langsam abzunehmen; es ist daher notwendig, wenn man eine konstante Jodkonzentration im Blute zu erzielen wünscht, viele kleine Gaben, über den ganzen Tag verteilt, einzugeben.

6. Der überwiegende Teil des eingegebenen Jodkaliums wird im Harn ausgeschieden, indem man in demselben oft bis $^9/_{10}$ der eingegebenen Menge wiederfindet.

7. Die Ausscheidung von Jodkalium im Harn kann von Tag zu Tag bedeutend schwanken, auch wenn dem Organismus täglich dieselbe Menge Jodkalium zugeführt wird.

8. Der Organismus kann mehrere Tage hindurch Jod in recht bedeutender Konzentration (0,020—0,100 %) im Blute enthalten, ohne daß ein Jodismus auftritt.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Direktor: Edwin Stanton Faust.)

21. Über das Hautsekret der Frösche[1]).

Von

Ferdinand Flury.

(Mit 2 Figuren und 9 Kurven.)

Inhalt.

---

1) Die vorliegenden Untersuchungen mußten im August 1914 vorzeitig abgeschlossen werden.

Einleitung.

Über die drüsenreiche Haut der Amphibien sind in der zoologischen und anatomischen Literatur zahlreiche Untersuchungen niedergelegt. Nach den dort veröffentlichten Ergebnissen tragen die Drüsen aller Anuren in ihrem Bau denselben Charakter und weitgehende morphologische Übereinstimmung.

Gewöhnlich werden zwei Drüsenarten unterschieden:

1. die Schleimdrüsen und
2. die Gift- oder Körnerdrüsen.

Während die Schleimdrüsen über die ganze Hautoberfläche zerstreut sind, finden sich die Gift- oder Körnerdrüsen auf bestimmte Körpergegenden beschränkt, besonders hinter den Ohren, an den Seitenwülsten des Rückens, in der Analgegend, an der Rückenfläche und an der äußeren und inneren Seite der Ober- und Unterschenkel.

Das Sekret der Schleimdrüsen ist eine klare, farblose, alkalisch reagierende Flüssigkeit von schleimiger Beschaffenheit; das milchsaftähnliche Sekret der Giftdrüsen reagiert dagegen sauer und enthält zahlreiche rundliche, stark lichtbrechende Körnchen.

Die Körnerdrüsen sind größer als die Schleimdrüsen und erreichen häufig einen Durchmesser von 1 mm.

Über den Reichtum der Amphibienhaut an Drüsen geben von Engelmann[1]) ausgeführte Zählungen bzw. Messungen näheren Aufschluß. Danach sollen auf einen Frosch etwa 300000 Schleimdrüsen treffen.

Der Drüsenkörper besteht aus dem Drüsenepithel der Muskelhaut und einer Faserhaut, doch ist der Epithelbelag unvollständig und kann stellenweise fehlen. Nach Ansicht einiger Autoren läßt sich aber überhaupt keine scharfe Trennung zwischen Schleimdrüsen und Körnerdrüsen durchführen, beide Arten sollen demselben Drüsentypus angehören und sich im wesentlichen nur durch die Verschiedenheit des Sekrets unterscheiden. Es wird auch angenommen, daß

1) Engelmann, zitiert nach A. Ecker und R. Wiedersheim, Anatomie des Frosches, neu bearbeitet von E. Gaupp, 2. Aufl., 3. Abt., S. 547 und 553, Braunschweig 1904. Literatur über Bau und Funktion der Drüsen (Junius Nicoglu, Heidenhain, Calmels, Leydig, Hensche u. a.). — E. Hempelmann, Der Frosch, S. 6, 7 und 128, Leipzig 1908. Umfangreiche Literaturzusammenstellung vgl. Leon Fredericq, Sekretion von Schutz- und Nutzstoffen, im Handbuch der vgl. Physiologie von Hans Winterstein, Bd. II, 2. Hälfte, S. 177, Jena 1910. (Arbeiten von Arnold, Ascherson, Eberth, Heidenhain, Nierenstein, Seeck, Stieda u. a.)

es sich bei den verschiedenen Formen nur um zwei verschiedene Stadien der Drüsenentwicklung handelt.

Im innigen Zusammenhang mit der morphologischen Seite der Frage steht die Erforschung des Vorganges der Sekretbildung. Auch hierüber bestehen noch manche Unklarheiten. Die einschlägige

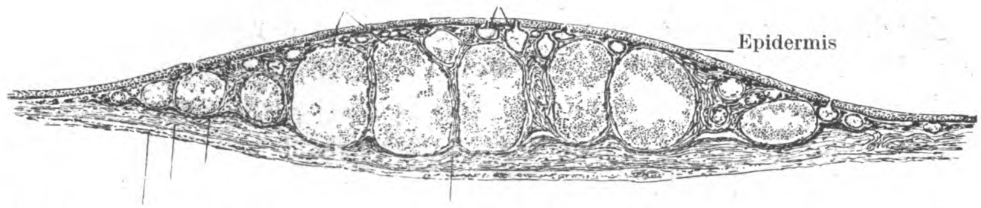


Fig. 1. Querschnitt durch einen Seitenwulst der Rückenhaut von Rana esculenta. Etwa 20fach vergrößert. (Nach Ecker-Wiedersheim, E. Gaupp.)

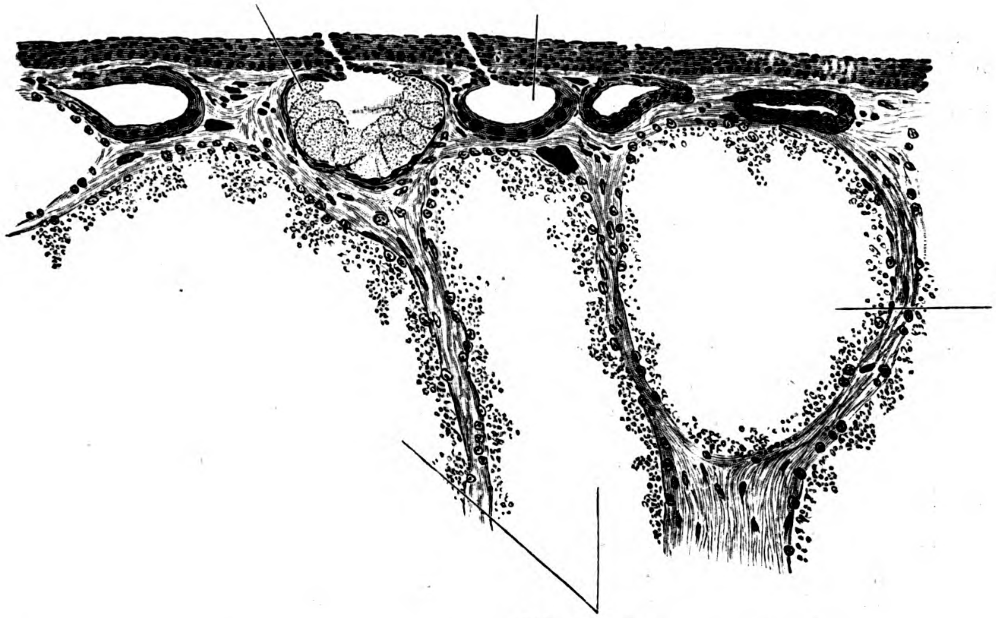


Fig. 2. Partie aus einem Seitenwulst von Rana esculenta. Etwa 150fach vergrößert. Körnerdrüsen und Schleimdrüsen; letztere mit verschiedenem Verhalten des Epithels. (Nach Ecker-Wiedersheim, E. Gaupp.)

Literatur weist zahlreiche Erörterungen darüber auf, ob das Absonderungsprodukt der Hautdrüsen als Sekret oder als Exkret aufgefaßt werden soll. Besonders wesentlich für die Entscheidung wird die für die Drüsen charakteristische Unvollständigkeit des Epithelbelages der Drüsenwand bezeichnet. Bei der Sekretbildung scheinen

sich die Drüsenzellen mit ihrem Kern gewissermaßen im Sekret zu lösen, so daß ein unmerklicher Übergang von Zellprotoplasma zum Sekret stattfindet. Das Sekret wäre demnach nichts anderes als das Zerfallprodukt der degenerierten Zellkörper (Nierenstein) und die an der Drüsenwand verbleibende dünne Epithelschicht als der übrigbleibende, noch nicht eingeschmolzene und zu Sekret umgewandelte Protoplasmarest (»Protoplasmatapete«) aufzufassen.

Nach dieser Darstellung dürfte das Sekret der Froschhaut also nicht das Produkt echter sezernierender Drüsen, sondern das Umwandlungsprodukt des gesamten Protoplasmas bestimmter Zellarten sein, ähnlich wie es bei dem Sekret der »Giftfische« und gewisser Mollusken der Fall ist[1]).

Was den Zweck und die Bedeutung des Sekretes für den Organismus der Amphibien betrifft, so harrt auch hier noch manches Problem der Aufklärung. So lange über die Zusammensetzung des Drüsensekretes jegliche Anhaltspunkte fehlen, können wir auch über die Funktion der Drüsen selbst nur Vermutungen äußern. So lange bleibt es auch eine offene Frage, ob diesen Drüsen neben ihrer Bedeutung für die Hautatmung, für die Regulierung gewisser Lebensvorgänge, z. B. als Ausscheidungsorgane für Endprodukte des Stoffwechsels, etwa noch besondere Aufgaben bei den Fortpflanzungsvorgängen oder als Schutz- und Verteidigungsorgane zufallen. Jedenfalls darf man als wahrscheinlich annehmen, daß die Hautdrüsen von Wichtigkeit für die Anpassung an die zwei verschiedenartigen Medien sind, in denen die Amphibien leben.

Den mit Fröschen experimentierenden biologischen Forschern ist es seit langer Zeit bekannt, daß bei Versuchen über das Verhalten von Muskeln, Nerven usw. jede Berührung der Präparate mit dem »schädlich wirkenden« Hautsekret vermieden werden muß, und in den Lehrbüchern der physiologischen Methodik und in Anleitungen zu physiologischen bzw. pharmakologischen Übungen finden sich auch wiederholt darauf bezugnehmende Hinweise[2]).

Wir wissen also aus vielseitigen Erfahrungen, daß dem Hautsekret der Frösche pharmakologische Wirksamkeit zukommt.

---

1) Bottard bei E. St. Faust, Tierische Gifte, S. 141 und 144, Braunschweig 1906. — F. Flury, Über das Aplysiengift. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 79, 262 (1915).

2) Emil Abderhalden, Physiologisches Praktikum, S. 210ff., Berlin 1912. — H. Fühner, Über die angebliche Immunität von Kröten ihrem eigenen Gifte (Hautdrüsensekret) gegenüber. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 63, 375, 378 (1910). — R. F. Fuchs, Physiolog. Praktikum für Mediziner, S. 25 und 54, Wiesbaden 1906.

Um so mehr ist es zu verwundern, daß gerade von seiten der Pharmakologen und Toxikologen diesem Gebiete bis jetzt scheinbar nur geringes Interesse zugewendet worden ist. In den meisten Lehr- und Handbüchern der Pharmakologie und Toxikologie, oder in den Werken über tierische Gifte ist das Hautdrüsensekret der Frösche nicht erwähnt, trotzdem der Frosch ein für unsere Methodik unschätzbares, ja fast unentbehrliches Versuchstier ist, und obwohl die morphologische Fachliteratur so viel von den »Giftdrüsen der Anuren«, von »Gift- oder giftigen Körnerdrüsen«, von der Entstehung des »Giftsekrets« usw. zu berichten weiß.

Immerhin finden sich in der Literatur, wenn auch vereinzelt und weit zerstreut, dazu noch meist unter Überschriften, die auf den Inhalt nicht ohne weiteres schließen lassen, einige Angaben über die Giftwirkung des Hautsekrets der Frösche.

Über drei Versuche mit dem Hautsekret von Rana viridis berichtet z. B. Paul Bert[1]). Danach führte die subkutane Injektion des aus zwölf Fröschen durch Abschaben der Hautdrüsen an der Halsgegend erhaltenen Sekrets den Tod von zwei Distelfinken unter Respirationsbeschleunigung, Krämpfen und Lähmungserscheinungen herbei. Das Sekret von zehn Fröschen bewirkte nach subkutaner Injektion bei einem kleinen Frosch Krämpfe, allgemeine Lähmung, Herzstillstand und Tod.

Eine kurze Mitteilung über die Wirkung wässeriger Auszüge der Froschhaut auf das Froschherz wird von Fühner[2]) gemacht. Dutartre[3]) deutet gelegentlich einer Untersuchung über das Salamandergift, allerdings ohne Mitteilung von Versuchen, an, daß auch die anderen Batrachier, darunter die Frösche, Gifte produzieren. Versuche über die Giftwirkung der Grasfrösche wurden ferner von Leroy[4]) angestellt. Auch Phisalix[5]) spricht von der giftigen Wirkung des Batrachierschleimes. Im Anschluß an Mitteilungen über ein Pfeilgift

---

1) Paul Bert, Venin cutané de la grenouille (rana viridis). Compt. rend. soc. Biol. T. 2, Serie 8, S. 524 (1885).

2) H. Fühner, Über die angebliche Immunität von Kröten ihrem eigenen Gifte (Hautdrüsensekret) gegenüber. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **63**, 375, 378 (1910).

3) Abel Dutartre, Sur le venin de la Salamandre terrestre. Compt. rend. des Sciences **110**, 199 (1890).

4) A. Leroy, zitiert nach Malys Jahresber., Tierchem. **39**, 487ff., 499 (1910).

5) Phisalix und Bertrand, Venin des Batraciens. Compt. rend. Ac. des Sciences **98**, 436 (1884); zitiert nach Malys Jahresber., Tierchem. **39**, 488 (1910).

berichten W. Caspari und A. Loewy[1]) über einige Versuche mit Eskulentengift. Kobert[2]) setzt die Angaben von Bert über die Giftwirkungen des Froschhautsekrets in Zweifel.

In der Haut einer japanischen Froschart »Hikigaeru« befindet sich nach den Angaben von Hirohashi[3]) ein stark wirksames Herzgift der Digitalisreihe. Möglicherweise bezieht sich diese Angabe jedoch auf eine japanische Kröte.

Schließlich seien noch einige Angaben erwähnt über Giftwirkungen von Substanzen aus anderen Organen des Frosches. So macht H. Fühner[4]) auf die Giftigkeit der Froschblutkörperchen aufmerksam, E. Friedberger[5]) auf die lokal reizende und die hämolytische Wirkung des Froschblutserums; auch in den Eiern bzw. Eierstöcken der Frösche sollen sich giftige Substanzen finden (Loisel[6]), Phisalix[7])).

Die eingehendere und systematische Untersuchung der pharmakologischen Wirksamkeit und der chemischen Zusammensetzung der Amphibienhautsekrete erscheint aus mehreren Gründen wünschenswert. Nicht nur in der Tierklasse der Amphibien, sondern auch bei den nahestehenden Reptilien finden sich physiologischerweise produzierte Substanzen von hoher pharmakologischer Wirksamkeit, die wissenschaftliches und praktisches Interesse beanspruchen. Hierher gehören die aus Krötenhautsekret isolierten krystallisierten Verbindungen Bufotalin (Faust[8]), Wieland und Weil[9])), Bufagin (Abel und Macht[10])), Adrenalin (Abel), die krystallisierte Sulfate

---

1) W. Caspari und A. Loewy, Mediz. Klinik 7, 1204; zitiert nach Malys Jahresber. 41, 991 (1912).

2) W. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, II. Bd., 2. Aufl., S. 470, Stuttgart 1906.

3) Hirohashi, Journ. Pharmaceut. Soc. of Japan XII, 1911; zitiert nach Pharm. Praxis 11, 331 (1912).

4) H. Fühner, a. a. O. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 63, 378 (1910).

5) E. Friedberger und A. Seelig, Zur Hämolyse bei den Kaltblütern. Zentralbl. f. Bakteriolog. 46, 421 (1908).

6) G. Loisel, Compt. rend. soc. biol. 56, 504 (1904); vgl. auch Malys Jahresber. 35, 602 (1906).

7) Phisalix, zitiert nach Winterstein, a. a. O. S. 177.

8) E. St. Faust, Über Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandteile des Krötenhautdrüsensekrets. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 47, 278 (1902).

9) H. Wieland und F. J. Weil, Über das Krötengift. Ber. D. Chem. Ges. 46, 3315 (1914). — Friedr. Jos. Weil, Über die Cholsäure und über das Krötengift. Diss. München 1913.

10) John J. Abel and David J. Macht, Two Crystalline Pharmacological Agents obtained from the Tropical Toad, Bufo Agua. J. of Pharmacol. and Experim. Therap. 3, 319 (1912).

liefernden Basen Samandarin[1]) und Samandaridin des Erdsalamanders (Faust), das Samandatrin[2]) des Alpensalamanders (Netolitzky), die Schlangengifte[3]) (Ophiotoxin, Crotalotoxin, Faust). Diese Substanzen zählen zu den wenigen chemisch genauer charakterisierten und frei von fremden Beimengungen in reiner Form isolierten tierischen Giften. Sie sind vor allem eiweißfreie Verbindungen von konstanter Zusammensetzung, die durch bestimmte charakteristische pharmakologische Wirkungen ausgezeichnet sind. Eine Untersuchung über die wirksamen Substanzen aus dem Froschhautsekret und ihr Vergleich mit diesen Stoffen ist zweifellos ein dringendes Postulat der biologischen Forschung, zumal wir gerade auf dem Gebiete der tierischen Gifte von der Möglichkeit noch weit entfernt sind, nach ihrer Wirkung und chemischen Natur nahe verwandte Stoffe, ähnlich wie anorganische Stoffe, Pflanzengifte und synthetisch gewonnene organische Verbindungen in Gruppen zusammenzufassen und diese zu einem zusammenhängendem System, etwa im Sinne Buchheims und Schmiedebergs, zu vereinigen.

Ebenso ließ die eingehendere chemische Untersuchung des Sekrets auch in physiologisch-chemischer Hinsicht die Ausfüllung einer kleinen Lücke in unseren Kenntnissen hoffen.

I. Über die pharmakologischen Wirkungen des Hautsekrets von Rana esculenta.

Eine Reihe von Vorversuchen hatte ergeben, daß zur Prüfung auf pharmakologische Wirksamkeit das durch elektrische Reizung lebender Frösche erhaltene Hautdrüsensekret am besten geeignet ist. Zur Gewinnung des Sekrets wurden die Tiere sorgfältig gereinigt, mit destilliertem Wasser abgespült und, meist in einer Anzahl von 30—50 Stück, in oben durch Gitter geschlossene Froschkäfige aus Zinkblech eingesetzt. Die Reizung geschah mit Hilfe eines gewöhnlichen Schlitteninduktoriums, dessen eine Elektrode mit dem Metallgefäß verbunden wurde, während die zweite Elektrode auf die Körperoberfläche der Frösche aufgesetzt wurde. Läßt man den mäßig

1) E. St. Faust, Beiträge zur Kenntnis des Samandarins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **41**, 229 (1898) und **43**, 84 (1899).

2) F. Netolitzky, Untersuchungen über den giftigen Bestandteil des Alpensalamanders. Ebenda **51**, 118 (1904).

3) E. St. Faust, Über das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange (Crotalus adamanteus). Ebenda **64**, 244 (1911). — Derselbe, Über das Ophiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange (Naja tripudians). Ebenda **56**, 236 (1907).

starken Strom durch die aufeinander sitzenden, als feuchte Leiter dienenden Tiere hindurchgehen, so werden diese unruhig und sondern reichlich das stark schäumende Sekret ab. Sehr starke, tetanisierende Ströme, unter deren Einwirkung das Hautsekret oft durch geringe Blutbeimengung schwach rötlich gefärbt wird, wurden vermieden. Spült man nach einer $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde das Sekret von den Tieren mit möglichst wenig destilliertem Wasser ab, so erhält man eine eigentümlich riechende, trübe oder milchähnliche Flüssigkeit von schwach gelblicher Färbung. Sie ist ein Gemisch aus dem sauren Inhalt der Giftdrüsen und alkalisch reagierendem Schleim. Die Reaktion ist in der Regel schwach alkalisch, seltener schwach sauer.

Trocknet man die durch Watte gegossene, trübe Flüssigkeit in flachen Schalen bei Zimmertemperatur im Vakuum einer Ölpumpe schnell ein, so erhält man eine gelblich gefärbte, spröde, leicht zerreibliche Masse. Der gepulverte Trockenrückstand löst sich, wenn er nicht allzulange aufbewahrt wurde, in kaltem Wasser und in Ringerlösung leicht zu einer trüben, beim Schütteln stark schäumenden Flüssigkeit auf, die zu den pharmakologischen Versuchen verwendet wurde.

Durch die elektrische Reizung gewinnt man ein Sekret, das in frischem Zustand nach seiner Wirkung den stärksten Schlangengiften (Kobragift) nahesteht. Mit der aus einem großen Wasserfrosch gewonnenen Sekretmenge kann man Dutzende von Kaninchen tödlich vergiften.

Die wirksamen Stoffe zeigen die Eigentümlichkeit, daß sie mit den verschiedensten Zellen, Geweben und Flüssigkeiten des Körpers reagieren und von diesen gebunden werden. Versucht man deshalb die Untersuchung in der herkömmlichen Weise durchzuführen, daß man zunächst die allgemeine Giftwirkung bei subkutaner Injektion usw. und dann erst die Wirkung auf die isolierten Organe studiert, so erhält man wegen der wechselnden Wirksamkeit ein unsicheres und irreführendes Bild. Erst die Beobachtungen an isolierten Organen lassen erkennen, daß die Wirkungen des Sekretes sehr regelmäßig und sicher auftreten, und daß die schwankenden Ergebnisse bei den Versuchen am ganzen Tier nur auf die schon erwähnte Bindung und die Schwierigkeiten der Resorption zurückzuführen sind.

So ergibt sich beispielsweise schon am isolierten Herzen, daß die charakteristische Wirkung, die das Sekret mit voller Sicherheit stets hervorbringt, ausbleibt, sobald man das Sekret vorher mit genügenden Mengen Blut, Organbrei oder dergleichen gemischt hat.

Aus diesem Grunde sollen deshalb in der Folge zuerst die Versuche an isolierten Organen und dann erst die allgemeine Giftwirkung besprochen werden.

1. Über die lokal reizenden Eigenschaften des Froschhautsekrets.

Schon bei der Gewinnung des Hautsekrets tritt als besonders charakteristische Eigenschaft die lokal reizende Wirkung in den Vordergrund. Man lernt sie besonders bei Verarbeitung der getrockneten Substanz zunächst am eigenen Körper kennen. Das Sekret schmeckt scharf bitter und erzeugt im Schlunde Kratzen. Beim Pulverisieren des trockenen Rückstandes erregt der aufgewirbelte Staub starke Tränenabsonderung, heftiges Niesen, Husten und bei Einatmung größerer Mengen Schmerzen im Halse und auf der Brust. Öffnet man ein das fein gepulverte Sekret enthaltendes Gefäß, so macht sich die lokal reizende Wirkung des verstäubenden Pulvers bald durch Husten oder Niesen bei den in der nächsten Umgebung befindlichen Personen bemerkbar. Es handelt sich hierbei nicht etwa um eine besondere Überempfindlichkeit oder sog. »Idiosynkrasie« einzelner Individuen; die Wirkung war bei allen Leuten, deren Atemwege mit dem feinzerstäubten Sekret in Berührung kamen, stets die gleiche.

Die lokale Wirkung läßt sich auch an den Fröschen selbst nachweisen. Wenn diese nach Beendigung der elektrischen Reizung durch Abspülen mit Wasser von der Hauptmenge des ausgeschiedenen Hautsekrets befreit sind, beobachtet man in der Regel, daß ein Teil der ruhig sitzenden Tiere die Augen geschlossen hält oder wiederholt mit den Vorderbeinen energisch die Augen wischt. Häufig zeigt sich auch die Hornhaut der Frösche, zweifelsohne infolge der lokalen Einwirkung des von der Körperoberfläche abgesonderten Hautsekrets, matt und trübe, so daß sie wie angeätzt aussieht. Die Hornhauttrübung läßt sich durch Fluoresceinfärbung sehr deutlich darstellen, und bleibt tagelang bestehen.

Noch weit auffallender äußert sich die lokale Wirkung nach der Einträufelung frischer oder aus Trockensubstanz hergestellter Sekretlösungen in den Bindehautsack von größeren Warmblütern. Bei Kaninchen löst schon die Applikation geringster Mengen heftige Abwehrbewegungen aus, es kommt nach der Berührung der Bindehaut mit dem Sekret zu dauerndem Lidschluß, vermehrter Tränenabsonderung, zur Rötung und Schwellung der Conjunctiva. Die Einwirkung konzentrierter Lösungen verursacht schon in kurzer Zeit hochgradige Chemosis und mehr oder weniger starke Entzündung

mit Hornhauttrübung und Eiterbildung, während nach Ablauf einiger Tage schwere Gewebszerstörungen, Verwachsungen der Bindehaut und porzellanweiße Leukome der Cornea auftreten.

Ähnliche Erscheinungen zeigen sich auch bei Hunden und Katzen nach Einträufelung des Froschhautsekretes in die Augen. Diese Tiere äußern meist noch durch Winseln oder Schreien heftige Schmerzempfindung.

Die Einträufelung des Froschhautsekrets in die Augenbindehaut von Vögeln verursacht anscheinend geringere Reizwirkung als bei Kaninchen, Hunden und Katzen. Bei Tauben und Hühnern zeigten sich danach keine schweren Entzündungserscheinungen, doch war immerhin auch bei diesen Tieren an dem vermehrten Lidschlag und den Abwehrbewegungen eine Reizwirkung auf die sensiblen und sekretorischen Nerven der Augen feststellbar.

Auch bei Einbringung von Sekret in den Froschlymphsack, bei Einverleibung in den Magen von Warmblütern und bei subkutaner Injektion äußern sich lokale Reizwirkungen, wie zahlreiche spätere Versuche noch zeigen werden.

2. Über die Wirkung auf das Herz.

Die Zugehörigkeit der wirksamen Substanzen aus dem Krötengift, Bufotalin und Bufagin[1]), zur pharmakologischen Gruppe der Digitalisstoffe legte eine Prüfung nahe, ob auch dem Froschhautsekret eine den Digitalissubstanzen entsprechende Wirksamkeit zukommt. Über einige orientierende Versuche nach dieser Richtung hin berichtet Fühner[2]), der die Wirkung mit Ringerlösung gewonnener Auszüge von zerschnittener und mit Glassplittern zerriebener frischer Froschhaut von R. esculenta und R. temporaria am isolierten Frosch- und Krötenherzen untersuchte. Die von Fühner wiedergegebenen Kardiogramme lassen deutlich die systolische Wirkung der Auszüge erkennen.

Da sich nach meinen Beobachtungen die wässerigen Hautauszüge in chemischer Hinsicht von dem durch elektrische Reizung lebender Frösche erhaltenen Hautsekret unterscheiden, prüfte ich die von Fühner erhobenen interessanten Befunde mit dem von mir gewonnenen Hautsekret in größerem Umfange nach, um unsere Kenntnisse auch nach dieser Richtung zu erweitern und zu vervollständigen.

---

1) E. St. Faust, a. a. O. S. 278. — Abel und Macht, a. a. O. S. 319.
2) H. Fühner, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 63, 374 (1910).

Versuche am gefensterten Frosch.
(Herz in situ.)

Versuch Nr. 1.
(Subkutane Injektion.)

1. Einer Esculenta von 42 g Körpergewicht wurde eine konzentrierte wässerige Lösung von 0,1 g getrocknetem Eskulentensekret in den Rückenlymphsack injiziert. Schon nach wenigen Minuten trat allmähliche Verlangsamung der Schlagfolge ein. Der Ventrikel zeigte kräftigere Systole neben unvollständiger Erschlaffung in der Diastole. Nach 30 Minuten systolischer Herzstillstand.

2. Eine Esculenta von 40 g Körpergewicht erhielt 0,15 g in etwa 1 ccm Wasser gelöstes Eskulentensekret in den Rückenlymphsack. Pulsfrequenz 46 in der Minute. Innerhalb einer Stunde zeigte sich keine merkliche Beeinflussung der Herztätigkeit. Das Herz schlug noch nach 3 Stunden regelmäßig, wenn auch mit etwas beschleunigter Schlagfolge. Pulsfrequenz nach $3^1/_2$ Stunden 54 Schläge in der Minute. Keinerlei Anzeichen von systolischer Wirkung.

Versuch Nr. 2.
(Intramuskuläre Injektion.)

Einer Esculenta von 27 g Körpergewicht wurde eine Lösung von 0,01 g Eskulentensekret in die Muskulatur der beiden Oberschenkel injiziert. Im Verlaufe von 2 Stunden wechselte die Frequenz wiederholt, doch kam es zu keiner dauernden Verlangsamung. Die Systole wurde nicht verstärkt.

Auch bei einem weiteren Versuch, bei dem 0,1 g Sekret einer Esculenta von 35 g in die Oberschenkelmuskulatur injiziert wurde, trat keine Verstärkung der Systole ein.

Versuch Nr. 3.
(Intravenöse Injektion.)

Injiziert man Lösungen von Eskulentengift (in Wasser oder in Ringerlösung) langsam in die Bauchvene von Eskulenten, so tritt gewöhnlich während oder sofort nach der Injektion diastolischer Stillstand von kurzer Dauer (etwa 2—3 Sekunden) ein. Hierauf kann es entweder zu dauernder Verlangsamung oder zu Beschleunigung der Herztätigkeit kommen; in manchen Fällen wechselt die Frequenz wiederholt. Auch »Herzperistaltik« wurde gelegentlich beobachtet. Der Stillstand des Ventrikels erfolgt aber bald in Systole, bald in Diastole.

Die wechselnden Erscheinungen nach intravenöser Injektion verschiedener Sekretmengen (bis zu 100 mg) sind in Tabelle Nr. 4 übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle Nr. 4.
Intravenöse Injektion von Eskulentensekret an Fröschen.

Nr.	Versuchs-tier	Körper-gewicht g	Inji-zierte Menge mg	Puls-frequenz normal	Bemerkungen
1	Rana esculenta	65	5	48	Sofort nach der Injektion diastolischer Stillstand von 2—3 Sekunden langer Dauer; dann Pulsverlangsamung von etwa 5 Minuten langer Dauer bis auf 32; hierauf etwa 1stündige Beschleunigung bis auf 72. Keine verstärkte Systole. Innerhalb 5½ Stunden kein Herzstillstand.
2	»	47	10	45	Während der Injektion diastolischer Stillstand; hierauf vorübergehende Pulsbeschleunigung bis 58. Periodenweise verstärkte Systole, aber kein dauernder systolischer Stillstand. Herz schlägt noch nach 3 Stunden.
3	»	39	25	62	Während der Injektion diastolischer Stillstand; hierauf innerhalb 30 Minuten wechselnde Frequenz (49 bis 81). Zeitweise systolische Tendenz. Nach 4 Stunden Stillstand in unvollständiger Diastole.
4	»	43	50	48	Während der Injektion diastolischer Stillstand; hierauf bald zunehmende Pulsverlangsamung mit verstärkter Systole. Nach 8 Minuten Pulsfrequenz 30, nach 25 Minuten 4, nach 48 Minuten systolischer Stillstand.
5	»	35	100	46	Während der Injektion diastolischer Stillstand, nach 3 Minuten Herzperistaltik und darauffolgend weitere unregelmäßige Kontraktionen des Ventrikels, nach 22 Minuten systolischer Stillstand.
6	Rana temporaria	38	10	50	Während der Injektion diastolischer Stillstand, dann wechselnde Frequenz und unregelmäßige Kontraktionen, nach 1 Stunde Verlangsamung (Puls 34). Nach 2 Stunden Herzstillstand in unvollständiger Systole.
7	»	40	25	—	Zuerst Beschleunigung, nach 20 Minuten Verlangsamung der Schlagfolge und Erschlaffung des Ventrikels, nach 28 Minuten diastolischer Stillstand.
8	»	35	50	44	Nach 12 Minuten systolischer Stillstand.

Versuche an Temporarien.

Wie bei Eskulenten waren auch bei Temporarien die Erscheinungen am Herzen verschieden. Der Herzstillstand erfolgte nach subkutaner Injektion von Eskulentensekret bald in Systole, bald in Diastole. Es scheint jedoch aus zahlreichen weiteren von mir angestellten Versuchen hervorzugehen, daß bei tödlicher Vergiftung die Verstärkung der Systole bei Temporarien häufiger und deutlicher auftritt als bei Eskulenten. Hohe Dosen bewirkten meist systolischen Stillstand.

Nach Applikation einiger Tropfen einer 5 %igen wässerigen Lösung von Eskulentensekret auf das bloßgelegte Herz einer Temporaria kam es bald zu Pulsverlangsamung und Erschlaffung der Ventrikelkontraktionen. Der Herzstillstand erfolgte in Hemisystole.

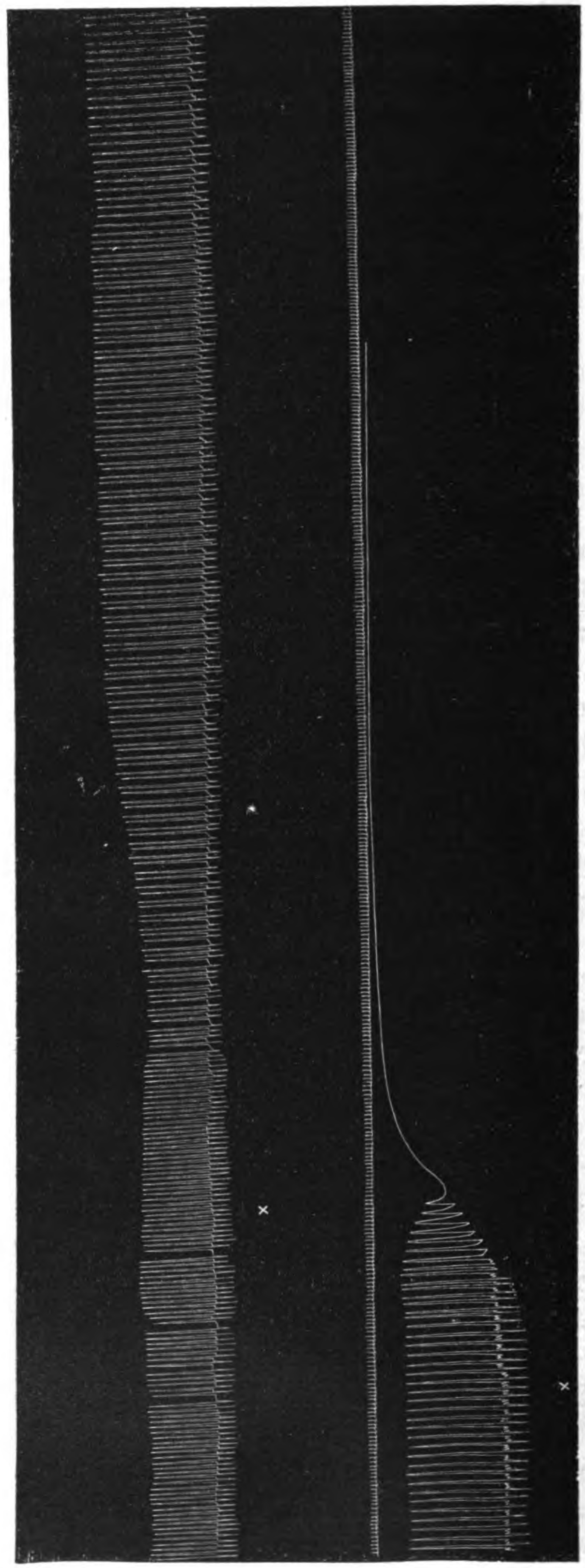
Versuche am isolierten Froschherzen.

Die wechselnden Ergebnisse der vorstehend beschriebenen Versuche sind wohl auf die verschiedenartigen Resorptionsverhältnisse zurückzuführen. Zuverlässige und eindeutige Ergebnisse durften deshalb nur von Versuchen am isolierten Herzen erwartet werden. Diese Annahme wurde bei Versuchen, die ich nach den Methoden von Williams, Engelmann, Fühner und Straub ausführte, vollkommen gerechtfertigt. Bei hinreichender Konzentration der angewendeten Sekretlösung trat am isolierten Eskulenten- und Temporarienherz regelmäßig systolischer Stillstand ein. Daneben kommt es häufig, aber nicht immer zu einer Verlangsamung der Schlagfolge. Besonders die schwache Vergiftung erinnert an die Digitaliswirkung (vgl. Kurve 1). Die von mir erhaltenen Kardiogramme entsprechen den von Fühner veröffentlichten Kurvenbildern.

Wir müssen also annehmen, daß bei intravenöser, subkutaner und intramuskulärer Einverleibung eine lokale Zurückhaltung (Giftbindung) oder Zerstörung im Blut oder den Geweben eintritt. Die Giftbindung durch Blut ließ sich durch einige Versuche leicht beweisen.

Speist man z. B. ein isoliertes, suspendiertes Eskulentenherz mit einer Mischung aus einem Teil defibriniertem Kaninchenblut mit zwei Teilen froschisotonischer Ringerlösung, so ändert sich die Herztätigkeit nicht wesentlich; gibt man aber eine frisch hergestellte Mischung aus verdünntem Blut und einer hinreichenden Sekretmenge zum Herzen, so tritt in kürzester Zeit systolischer Stillstand ein.

Läßt man nun solche Mischungen von Blut mit Hautsekret einige Zeit stehen, so wird das Sekret allmählich unwirksam. Nach 30 bis 60 Minuten tritt keine Vergiftung mehr auf, und ein mit der Mischung

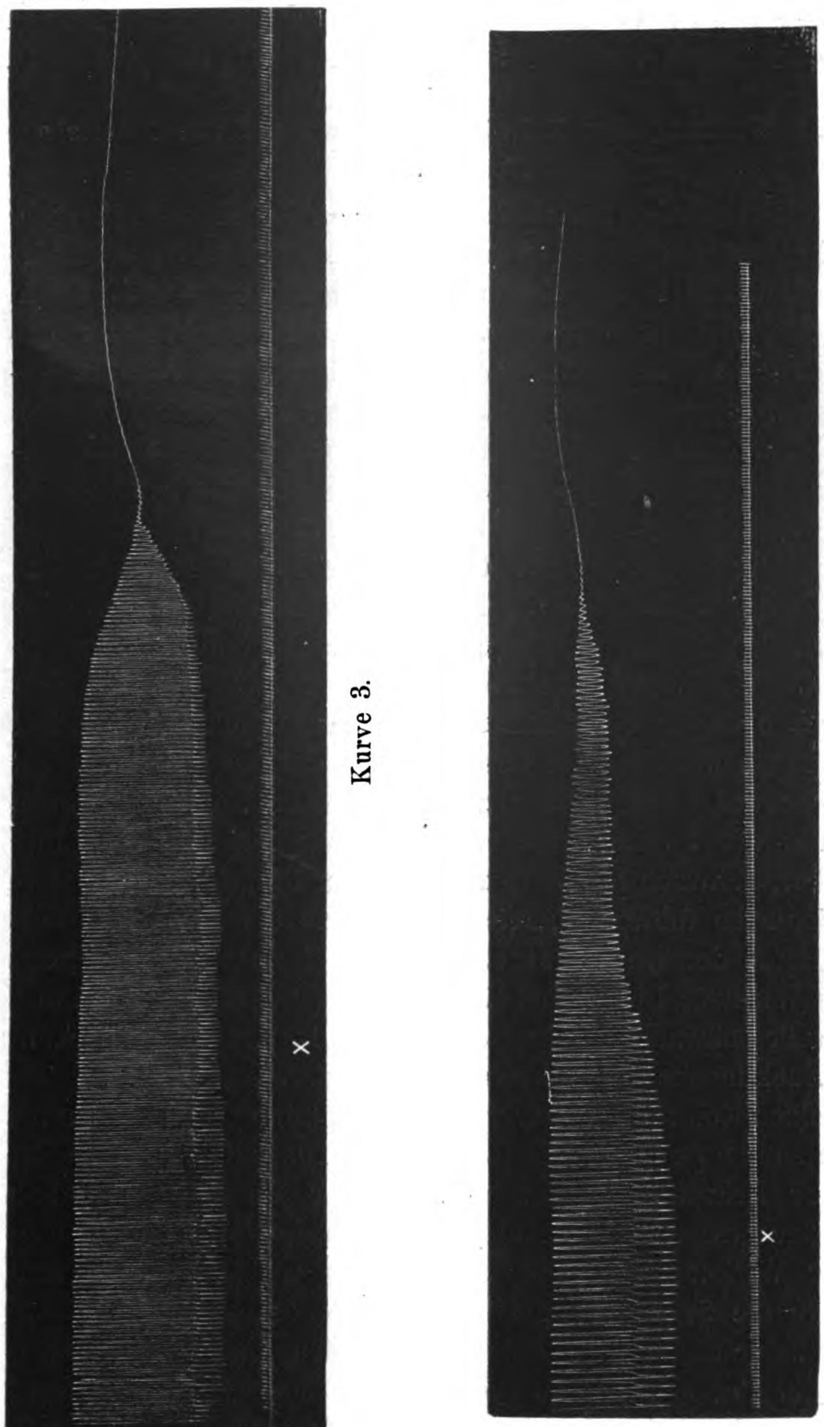


I

II

Kurve 1 und 2. **Wirkung des Eskulentenhautsekrets auf das isolierte Froschherz** (R. esculenta). Suspension in feuchter Kammer nach Engelmann-Fühner. I = $^1/_{1000}$ mg (1:1000000). II = $^1/_{100}$ mg (1:100000). Bei × Vergiftung, Zeit = 1 Sekunde. ↑ = Kontraktion.

gespeistes Herz schlägt stundenlang weiter. Zur Gegenprobe kann man schließlich noch die unwirksam gewordene Blut-Hautsekret-



I Kurve 3. II Kurve 4.

Kurve 3 und 4. **Wirkung des Eskulentenhautsekrets auf das isolierte Froschherz** (R. esculenta). Suspension in feuchter Kammer nach **Engelmann-Fühner**. I = $^1/_{200}$ mg (1 : 200 000). II = $^1/_{500}$ mg (1 : 500 000). Bei × Vergiftung, Zeit = 1 Sekunde. ↑ = Kontraktion.

mischung im gleichen Herzen wiederum durch Hautsekretlösung ersetzen, worauf es nach wenigen Sekunden zum systolischen Herzstillstand kommt. Das Eskulentenhautsekret wird also durch Blut gebunden und verliert dadurch seine Herzwirkung. Bei genügendem Zusatz von Sekret zum Blut findet Hämolyse statt.

3. Über die Wirkung des Eskulentensekrets auf die Muskeln und Nerven.

Die charakteristischen, nach Injektion von Eskulentensekret in die Beinmuskulatur von Fröschen auftretenden Erscheinungen (Steifheit, Unbeweglichkeit) ließen eine direkte Schädigung der Muskeln durch die Sekretwirkung vermuten. Für eine Muskelwirkung des Sekrets sprachen auch Beobachtungen am isolierten, mit Atropin behandelten Froschherzen. Die Richtigkeit dieser Annahme ließ sich durch einige Versuche am rhythmisch gereizten isolierten Froschgastrocnemius, am Muskelzupfpräparat und auch an glattmuskeligen Organen leicht bestätigen.

Der vorsichtig freipräparierte und isolierte Froschgastrocnemius wurde durch Induktionsschläge rhythmisch gereizt, und die Veränderung der normalen Ermüdungskurve unter dem Einfluß des Froschsekrets auf den isolierten Muskel graphisch registriert. Bei den Versuchen wurde der in einer feuchten Kammer suspendierte Muskel mit Sekretlösung bepinselt, oder das Sekret zu der den suspendierten Muskel umgebenden Ringerlösung zugesetzt. Zur Kontrolle wurde in jedem Falle der zweite Gastrocnemius des gleichen Tieres nur mit isotonischer, schwach alkalisch reagierender Ringerlösung behandelt. Alle Versuche führten übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß durch das Sekret der quergestreifte Muskel schnell gelähmt wird. Diese Wirkung ließ sich bei einzelnen Versuchen schon nach Einwirkung sehr schwacher Sekretlösungen (z. B. 1:50000) an dem Verlauf der Zuckungskurven erkennen (vgl. Kurve 5 und 6).

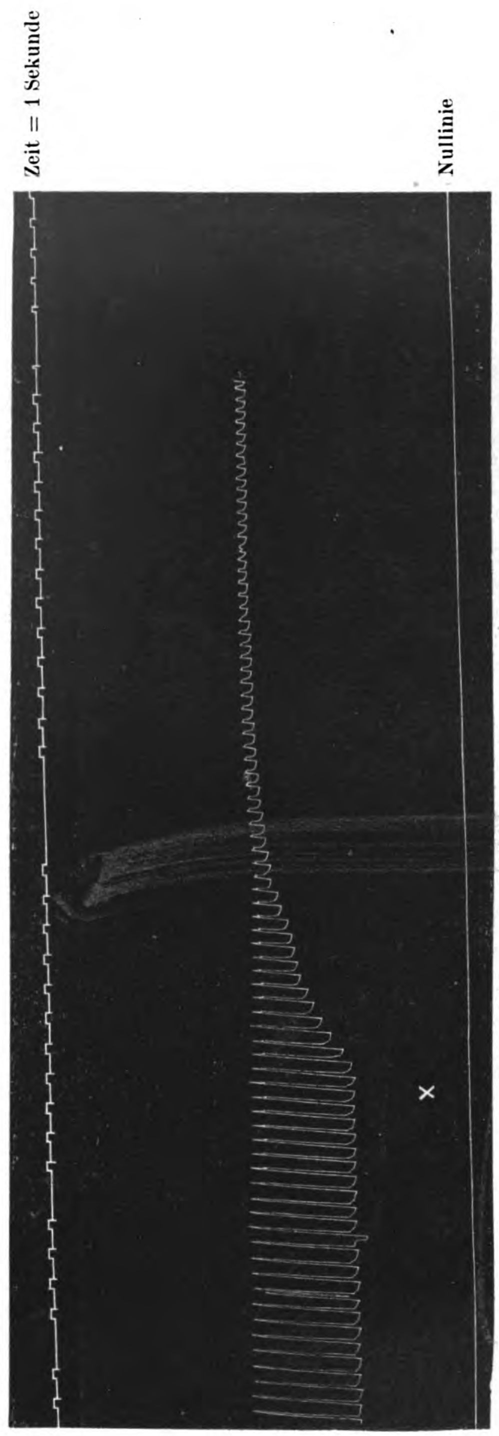
Die einzelnen Kontraktionen werden schnell kürzer, und es kommt schließlich, besonders schnell bei Einwirkung konzentrierterer, z. B. 0,1—0,2 %iger Sekretlösungen zu dauernder Verkürzung des Muskels. Eine wesentliche Erholung des Muskels tritt nicht ein. Wegen dieser Wirkung erwies sich auch eine vorherige Einlegung des Muskels in die Sekretlösung als nicht rationell.

Daß hier keine einfache Ermüdungserscheinung des Muskels, sondern eine bleibende, schwere anatomische Veränderung der Muskelfibrillen vorliegt, läßt sich in einfachster Weise am Muskelzupfpräparat nachweisen. Isoliert man zu diesem Zweck einige Fasern

aus einem kleinen Stückchen Skelettmuskel vom Frosch und läßt zu dem in Ringerlösung befindlichen Zupfpräparat eine ganz geringe Menge von Froschhautsekretlösung fließen, so beobachtet man, so-

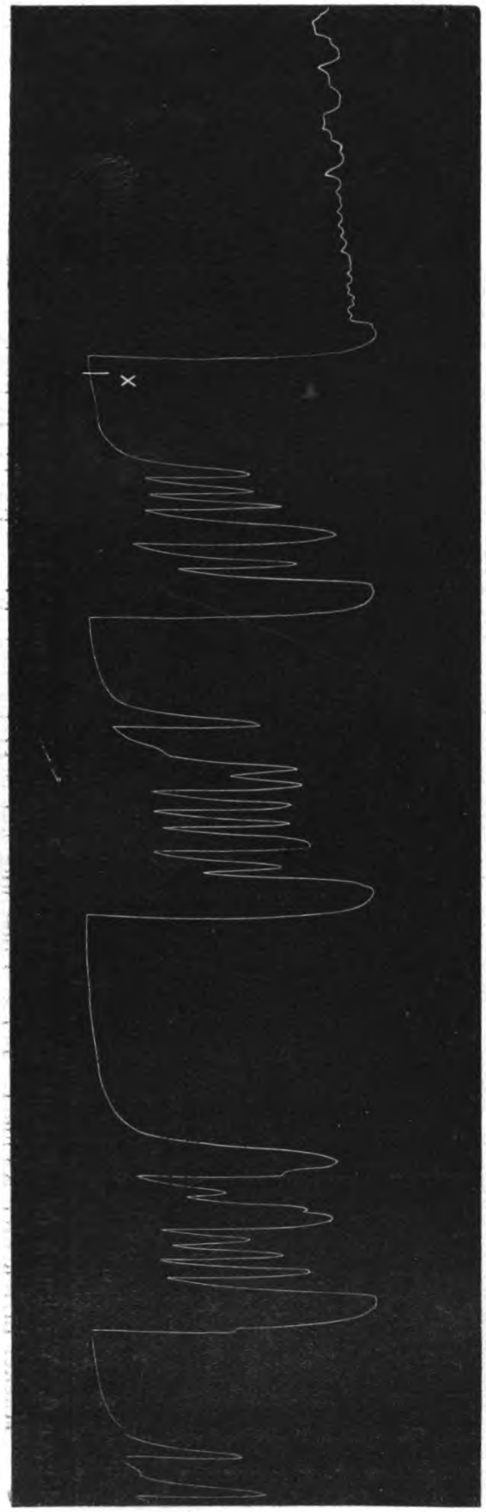


Kurve 5. Wirkung des Eskulentensekrets auf den Skelettmuskel (Froschgastrocnemius). Muskel in Ringerlösung. Bei × Zugabe von Sekretlösung (Konzentration 1 : 50 000).



Kurve 6. Wirkung des Eskulentensekrets auf den Skelettmuskel (Froschgastrocnemius). Muskel in feuchter Kammer. Bei × Pinselung mit Sekretlösung (Konzentration 1 : 1000).

bald die Muskelfasern in Berührung mit der Sekretlösung kommen, wurmförmige Krümmung und Schrumpfung und starke Verkürzung der Fasern, wobei das Protoplasma den durchscheinenden Glanz verliert und schließlich milchig trüb, wie geronnen, aussieht. Diese Veränderung ist nicht die Folge einer Störung der Isotonie oder einer Säurewirkung, sondern es handelt sich hier um die spezifische Wirkung eines Muskelgiftes, die sehr an die bekannten Wirkungen des Coffeins und verwandter Stoffe der Purinreihe erinnert. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß ganz gleiche Muskelwirkungen auch durch Saponinsubstanzen hervorgerufen werden, wie ich mich durch einige Proben mit selbsthergestelltem Quillaja-, Saponaria- (Gypsophila-) und Agrostemma-Sapotoxin überzeugen konnte. Auch Kobert[1]) erwähnt in seiner bekannten Monographie diese Wirkung der Saponine.

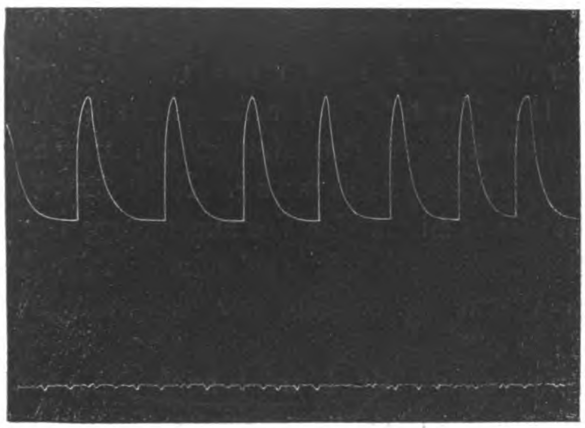


Kurve 7. Isolierter Meerschweinchenuterus, gravid. Normale Kontraktionen in Ringerlösung. Bei × Zusatz von Eskulentensekret (Konzentration 1 : 10000). ↓ = Kontraktion.

1) R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen S. 16 und 17, Stuttgart 1904. — Derselbe, Lehrbuch der Intoxikationen Bd. 1, 2. Aufl., S. 201, Stuttgart 1902.

Vermutlich beruht auch der am isolierten Froschherzen nach Einwirkung des Hautsekrets regelmäßig beobachtete systolische Stillstand auf den gleichen Ursachen wie die endgültige Verkürzung des Skelettmuskels.

Wie der quergestreifte Skelettmuskel und der Herzmuskel, wird auch die glatte Muskulatur durch Froschhautsekret in der intensivsten Weise gelähmt. Zur Prüfung verwendete ich den überlebenden, in körperwarmer, mit Sauerstoff gespeister Ringerlösung suspendierten isolierten Rattenuterus, den Meerschweinchenuterus sowie den isolierten Katzendarm. Die regelmäßigen, automatischen Kontraktionen dieser glattmuskeligen Organe werden durch Zusatz



Kurve 8. Wirkung des Eskulentensekrets auf glatte Muskeln. Isolierter Rattenuterus, virginal. ↑ = Kontraktion.

schon sehr geringer Sekretmengen (z. B. Konzentrationen 1 : 10000) zur umgebenden Ringerlösung, oft fast momentan, schwer gelähmt oder völlig zum Stillstand gebracht. Daß es sich bei den geschilderten Versuchen vorwiegend um eine Wirkung auf den Muskel selbst handelt und daß nicht etwa eine ausschließliche Nervenwirkung vorliegen kann, ist nach den geschilderten, anatomisch nachweisbaren Veränderungen außer Frage (vgl. Kurve 7 und 8).

Wirkung auf die Nerven.

Die Wirkung des Eskulentenhautsekretes erstreckt sich auch auf das Nervensystem. Aus der intensiv lokal reizenden Wirkung geht die Erregung sensibler Nerven ohne weiteres hervor. Für die starke zentrale Wirkung sprechen die schweren Erscheinungen (kurzdauernde Erregung und darauffolgende Lähmung) nach intravenöser

Injektion an Kaninchen und Hunden (vgl. S. 348). Auch der motorische Nerv (Froschischiadikus, Nerv-Muskelpräparat) wird durch Einlegen in Sekretlösung bald gelähmt. Bei schwachen Konzentrationen (1:10000 bis 1:30000) wurde eine vorausgehende Steigerung der Erregbarkeit festgestellt.

4. Über die Wirkung auf den Blutdruck und die Gefäße.

Im Anschluß an die Prüfung der Wirksamkeit des Eskulentensekretes auf das Herz und die Muskeln wurden noch einige Versuche über die Beeinflussung des Gefäßsystems angestellt. Zunächst sollen die Ergebnisse von zwei Blutdruckversuchen an Katzen und mehrere Versuche an Froschgefäßpräparaten kurz beschrieben werden.

Aus den beiden Versuchen ergibt sich folgendes: Der Blutdruck sinkt nach intravenöser Injektion sowohl sehr geringer als auch hoher Dosen. Die Herztätigkeit erfährt durch Einverleibung sehr kleiner Dosen eine mäßige Beschleunigung, durch mittlere Dosen eine beträchtliche Verlangsamung. Nach toxischen, bzw. letalen Dosen kann auf ein Stadium der Verlangsamung der Schlagfolge ein Stadium der Beschleunigung mit wechselnder Pulsstärke folgen.

Bei beiden Versuchen erfolgte der Tod infolge Lähmung der Respiration.

Der Blutdruckversuch Nr. 1 zeigt auch die starke Wirksamkeit des frischen Eskulentensekrets. Die Einverleibung von kaum 1,5 mg des Trockenrückstandes pro Kilogramm Körpergewicht in das Blut des Versuchstieres führte den Tod herbei.

Im Hinblick auf die blutdruckerniedrigende Wirkung des Sekrets war es noch von Interesse, durch einige Versuche Aufschluß über die periphere Gefäßwirkung der Substanz zu erhalten.

Zur Prüfung dienten das Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg sowie das Verhalten der Mesenterialgefäße und der Schwimmhautkapillaren des Frosches.

Über die Wirkung des Eskulentensekrets auf die Gefäße.

Bei der von Läwen und Trendelenburg angegebenen Methode werden bekanntlich die großen Blutgefäße und das Kapillarsystem der ganzen hinteren Körperhälfte des enthirnten Frosches mit einer isotonischen Lösung durchströmt, wobei der Flüssigkeitsstrom durch die Bauchaorta eintritt und den Körper durch die große Bauchvene wieder verläßt. Die aus einer in diese Vene eingesetzten Glaskanüle abfließenden Tropfen werden gezählt und lassen sich leicht graphisch registrieren. Jede Ver-

änderung in der Weite und Wegsamkeit der durchströmten Gefäße bewirkt naturgemäß auch eine Änderung der in der Zeiteinheit austretenden Tropfenzahl und gewährt somit einen Maßstab für die Gefäßwirkung der jeweils durchströmenden Lösung.

Blutdruckversuch Nr. 1.

Katze, männlich, 3,350 kg Körpergewicht. Manometer mit rechter Carotis verbunden. Injektion in die Vena saphena. Frisches, durch elektrische Reizung erhaltenes Eskulentensekret. Wässerige, 0,4 % ige Lösung (1 ccm = 4 mg Trockensubstanz). 20 mg Hirudin intravenös.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg	Pulse in der Minute	Atemfrequenz in der Minute	Bemerkungen
4,47	158	225	25	Normal.
4,48	—	—	—	Injektion von 1/5 mg Eskulentensekret.
4,49	146	250	25	—
4,54	152	213	39	—
5,02	148	252	54	—
5,03	—	—	—	Injektion von 1/10 mg Eskulentensekret.
5,13	138	266	38	—
5,14	—	—	—	Injektion von 1/10 mg Eskulentensekret.
5,15	127	258	42	—
5,15½	122	254	47	—
5,16	—	—	—	Injektion von ½ mg Eskulentensekret.
5,16	96	234	52	Pulse klein, unregelmäßig, Respiration unregelmäßig. Blutdruck stark schwankend (Minimum 72).
5,17	146	226	17	Erholung. Respiration tief und langsam.
5,18	130	194	12	—
5,19	116	182	8	—
5,20	106	174	7	—
5,21	—	—	—	Injektion von 2 mg Eskulentensekret.
5,21	90	132	—	Während der Injektion Respirationsstillstand. Pulse verstärkt, Schlagfolge verlangsamt.
5,22	98	212	—	Respiration stark wechselnd, zeitweise aussetzend. Pulse klein, schwach und frequent.
5,23	90	210	—	Respiration oberflächlich, unregelmäßig.
5,25	134	244	27	Erholung; Respiration und Herztätigkeit wieder regelmäßig.
5,26	—	—	—	Injektion von 2 mg Eskulentensekret.
5,27	42	228	—	Blutdruck sinkt innerhalb 2 Minuten bis zur Nullinie.
5,29	—	—	—	Respirationsstillstand. Herz schlägt noch einige Minuten schwach weiter. Systolischer Herzstillstand. **Exitus.**

Blutdruckversuch Nr. 2.

Katze, männlich, 3,400 kg Körpergewicht. Manometer mit rechter Carotis verbunden. Injektion in die Vena saphena. Über ein Jahr lang aufbewahrtes, vakuumtrockenes Eskulentensekret. (Schwächer wirksam.) Wässerige 1 %ige Lösung (1ccm = 10 mg Trockensubstanz. Hirudin wurde nicht injiziert.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg	Pulse in der Minute	Atemfrequenz in der Minute	Bemerkungen
12,00	154	232	30	Normal.
12,02	—	—	—	Injektion von 1 mg Eskulentensekret.
12,03	110	222	34	—
12,05	122	194	33	—
12,06	—	—	—	Injektion von 1 mg Eskulentensekret.
12,07	114	184	38	—
12,13	112	184	34	—
12,16	—	—	—	Injektion von 5 mg Eskulentensekret.
12,18	92	220	29	Respiration unregelmäßig, dyspnoisch.
12,33	90	210	28	Respiration unregelmäßig, dyspnoisch.
12,34	—	—	—	Injektion von 5 mg Eskulentensekret.
12,35	66	106	—	Respiration unregelmäßig, zeitweise aussetzend. Große Pulse (»Chloralpulse«). Extrasystolen.
12,36	74	140	20	—
12,36	—	—	—	Injektion von 5 mg Eskulentensekret.
12,37	60	104	—	Respiration aussetzend, große Pulse.
12,38	78	152	14	Respiration wieder regelmäßig, aber verlangsamt.
12,39	—	—	—	Injektion von 10 mg Eskulentensekret.
12,40	62	106	—	Respiration ungleichmäßig, sehr flach. Pulse verschieden groß. Extrasystolen.
12,45	68	238	16	Respiration und Herztätigkeit wieder gleichmäßig. Pulse sehr klein.
12,46	—	—	—	Injektion von 20 mg Eskulentensekret. Respiration wird fortwährend schwächer bis zum Atemstillstand.
12,49	—	—	—	Blutdruck sinkt bis zur Nullinie herab. Pulsfrequenz wechselnd, Herz schlägt schwach und unregelmäßig.
12,59	—	—	—	Herzstillstand in Hemisystole. Exitus unter Erstickungskrämpfen.

Schon bei Zusatz sehr geringer Mengen von Eskulentensekret zur durchströmenden Ringerlösung (Konzentration etwa 1:200000) tritt eine vorübergehende starke Gefäßverengerung ein; die Durchströ-

mung des Präparates mit Lösungen von der Konzentration 1 : 100 000 führt schon nach einigen Sekunden zum völligen Verschluß der Gefäßlumina und damit zum Aufhören des durchgeleiteten Flüssigkeitsstromes. Die bei letztgenannter Konzentration durch Eskulentensekret bewirkte Gefäßverengerung ist zum Unterschied von der durch Adrenalin bewirkten dauernd und nicht reversibel. Eine Erholung der Gefäße wurde in keinem von sechs an großen Eskulenten angestellten Versuchen beobachtet. Diese Erscheinung ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Gefäßwandung unter dem Einfluß des Sekretes, vielleicht durch spezifische Einwirkung auf die kontraktilen Elemente eine dauernde anatomische Veränderung erfährt. Die von mir am Skelettmuskel des Frosches gemachten Beobachtungen (vgl. S. 334) machen es wahrscheinlich, daß infolge der Sekretwirkung auch in den Gefäßen eine Schrumpfung der Muskulatur bzw. der kontraktilen Elemente hervorgerufen wird. Es sei hier bemerkt, daß auch die gallensauren Salze[1]) ganz ähnliche Gefäßwirkung zeigen.

Auch am bloßgelegten Froschmesenterium bewirkt die Aufträufelung konzentrierterer Sekretlösungen (1 : 500 und 1 : 1000) hochgradige Verengerung der Kapillaren, die schnell zum bleibenden Gefäßverschluß führt.

Am enukleierten Bulbus des Frosches bewirken Lösungen des Froschhautsekretes in Konzentrationen von 1 : 25 000 lang andauernde maximale Pupillenerweiterung.

Die gefäßverengende und pupillenerweiternde Wirkung des Eskulentensekrets erinnert an die Wirkung des Adrenalins.



Kurve 9. Gefäßverengende Wirkung des Eskulentenhautsekrets. Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg. Rana esculenta. Tropfenregistrierung. Bei × Zusatz von Eskulentensekret zur Durchströmungsflüssigkeit (Konzentration 1 : 200 000).

1) S. Samelson, Über gefäßverengernde und erweiternde Substanzen. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66, 351 (1911).

Sie legt insbesondere die Vermutung nahe, daß die genannte Substanz auch im Froschhautsekret enthalten sei, zumal durch die interessanten Versuche von Abel und Macht[1]) die Gegenwart sehr beträchtlicher Mengen von Adrenalin im Hautsekret einer Krötenart, Bufo agua, festgestellt worden ist.

Der Nachweis von freiem Adrenalin im Sekret ließ sich jedoch durch chemische Methoden nicht einwandfrei erbringen (vgl. S. 364).

Versucht man nun, auf Grund der beschriebenen Kreislaufwirkungen den Angriffspunkt der Wirkung des Eskulentensekrets zu bestimmen, so scheinen sich zunächst gewisse Schwierigkeiten und Widersprüche zu ergeben. Im Hinblick auf die Verstärkung der Systole am isolierten Froschherzen und auf die starke Gefäßverengerung am Froschpräparat nach Läwen-Trendelenburg hätte man eine blutdrucksteigernde Wirknng beim Blutdruckversuch am Warmblüter erwarten dürfen. Soweit schon jetzt beurteilt werden kann, handelt es sich bei der wirksamen Substanz des Froschhautsekrets aber nicht um ein Glied der pharmakologischen Gruppe der Digitalissubstanzen, wie bei den wirksamen Stoffen des Krötensekrets, dem Bufotalin (Faust) und dem Bufagin (Abel). Der Verstärkung der Systole am isolierten Froschherzen steht keine größere Erschlaffung während der Diastole gegenüber, infolgedessen ergibt sich auch keine Vergrößerung des Pulsvolumens wie bei der Wirkung der Digitalissubstanzen. Vielmehr tritt, wie bereits erwähnt wurde, in der Regel eine fortschreitende Verkürzung und Lähmung des Herzmuskels ein. Nach meiner Auffassung liegt hier wohl der gleiche Vorgang zugrunde wie bei der lähmenden Wirkung des Eskulentensekrets auf den Skelettmuskel des Frosches und bei der irreversiblen Verengerung der Gefäße am Froschgefäßpräparat, nämlich eine lokale Schädigung der von der Wirkung betroffenen kontraktilen Elemente. Die Wirkung auf das isolierte Herz ist demnach in Wirklichkeit nichts anderes als eine fortschreitende Lähmung des Herzmuskels. Andererseits ist die Wirkung des Sekrets auf das Herz nach Einführung in die Blutbahn wenig charakteristisch und äußert sich, offenbar infolge der schwer übersehbaren Bindungsverhältnisse, in wechselnden Vergiftungserscheinungen. Aber auch bei dieser Applikationsweise kommt es gewöhnlich zur Lähmung der Herztätigkeit, wenngleich diese nicht zur unmittelbaren Ursache des letalen Ausgangs wird. Für das Zustandekommen der Blutdrucksenkung bei der Katze (Versuche S. 339 und 340) hat die lähmende Wirkung auf das Herz wohl nur untergeordnete Bedeutung. Auch der peripheren Wirkung des Sekrets auf die Gefäße des Frosches kann

1) a. a. O. S. 319.

vorläufig kein besonderer Wert für die Beurteilung der Ursachen der Blutdrucksenkung beim Warmblüter beigemessen werden, bis über die Gefäßwirkung bei letzteren genaue Untersuchungen vorliegen. So liegt es wohl am nächsten, die Blutdrucksenkung auf zentrale Ursachen zurückzuführen. Am wahrscheinlichsten dürfte sie als Folge einer Lähmung der Vasomotorenzentren zu deuten sein, eine Annahme, die durch die regelmäßige Beobachtung allgemeiner Lähmungserscheinungen zentraler Natur, besonders der Respiration und der motorischen Funktionen, als hervorstechendste Symptome des gesamten Vergiftungsbildes (vgl. S. 348) eine gute Stütze findet.

Anläßlich der Feststellung, daß das Eskulentenhautsekret durch Vermischung mit Kaninchenblut seine Herzwirkung verliert, wurde die hämolytische Wirkung des Sekrets beobachtet. Es erschien deshalb wünschenswert, einige genauere Untersuchungen hierüber anzustellen.

5. Über die hämolytische Wirkung des Eskulentenhautsekrets.

Die Versuche wurden sowohl mit defibriniertem Blut als auch mit »gewaschenen«, in Ringerlösung suspendierten roten Blutkörperchen bei Zimmertemperatur angestellt. Schon durch die ersten Vorversuche ließ sich feststellen, daß alle untersuchten Blutkörperchenarten, wenn auch in verschiedenem Maße, durch Zusatz von Eskulentenhautsekret hämolysiert werden.

Wie verschieden die Empfindlichkeit der Blutarten verschiedener Tiere ist, ergibt sich aus der folgenden Versuchsreihe (S. 344).

Am empfindlichsten erwies sich in dieser Reihe das Blut vom Menschen und vom Hund, am wenigsten empfindlich das Blut von Vögeln und Fröschen, während das Blut vom Kaninchen und vom Rind in die Mitte zu stehen kommt.

Auch verdünntes Ziegenblut wird durch Froschhautsekret hämolysiert. Genauere quantitative Versuche wurden nicht vorgenommen.

Bei Verwendung von mit Ringerlösung gewaschenen Blutkörperchen wurden etwas abweichende Ergebnisse bezüglich der Schnelligkeit und der Intensität der hämolytischen Wirkung erhalten. Hierbei zeigte sich unter anderem, daß die hämolytische Wirkung des getrockneten Sekretes bei längerer Aufbewahrung abnimmt, und daß anscheinend auch die Jahreszeit der Gewinnung und das Geschlecht der Frösche von Einfluß auf die Wirksamkeit des Sekretes sind. So beobachtete ich in einem Versuche, daß eine Probe von Hautsekret, das kurz nach der Laichzeit ausschließlich von weiblichen Eskulenten gewonnen war, nur geringe Hämolyse von Kaninchen-

Versuch Nr. 5.

Das verwendete Blut wurde durch Rühren mit einem Glasstab vom Fibrin befreit und mit Ringerlösung im Verhältnis von 1 : 50 Volumteilen verdünnt. Durch elektrische Reizung von Eskulenten gewonnenes Hautsekret wurde bei gewöhnlicher Zimmertemperatur im Vakuum schnell zur Trockne verdampft und der trockene Rückstand in 500 Teilen Ringerlösung aufgenommen. Vor dem Versuch wurden jeweils gleiche Teile der Sekretlösung zu der gut umgeschüttelten Blutmischung zugesetzt.

Die Blutverdünnung betrug demnach 1 : 100, die Sekretkonzentration 1 : 1000.

Tabelle Nr. 6.

Hämolytische Wirkung von Eskulentenhautsekret. Konzentration 1 : 1000.

Nr.	Herkunft des Blutes	Völlige Hämolyse nach Minuten	Nr.	Herkunft des Blutes	Völlige Hämolyse nach Minuten
1	Hund I. . .	6	7	Taube	48
2	» II. . .	11	8	Hahn	55
3	Mensch. . .	25	9	Frosch (R. temp.)	40
4	Kaninchen I	27	10	» (R. escul.)	35
5	» II	33	11	» » »	58
6	Rind	30	12	» » »	73

blutkörperchen bewirkte. Es ist demnach nicht unwahrscheinlich, daß Zusammensetzung und Wirksamkeit des Hautsekrets in den verschiedenen Entwicklungs- und Lebensperioden der Tiere wechseln, insbesondere von den mit dem Fortpflanzungsprozeß zusammenhängenden Stoffwechselverschiebungen beeinflußt werden. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung wären sicher wünschenswert und für manche biologische Fragen, wie z. B. die Hautsekretion, von Interesse; doch geht eine weitere Verfolgung dieser Beobachtungen über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinaus.

Es versteht sich nach den genannten Erfahrungen von selbst, daß für vergleichende Untersuchungen stets dasselbe Präparat verwendet werden mußte.

Um die Wirkungsintensität des Sekrets genauer festzustellen, wurden von mir außerdem noch in mehreren vergleichenden Versuchen Blutkörperchen verschiedener Tierarten auf ihr Verhalten gegen eine Lösung stark wirksamen Trockensekrets in Ringerlösung geprüft. Als Maßstab diente hierbei die innerhalb 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerade noch hämolytisch wirkende Grenzkonzentration. Zur Verwendung kamen 3mal mit Ringerlösung gewaschene und in

Ringerlösung suspendierte Erythrocyten. Die Aufschwemmung der Blutkörperchen war 5%ig. Das Ergebnis ist aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

Tabelle Nr. 7.

Nr.	Herkunft der roten Blutkörperchen	Hämolytisch wirksame Grenzkonzentration	Nr.	Herkunft der roten Blutkörperchen	Hämolytisch wirksame Grenzkonzentration
1	Mensch	1:14 000	6	Kaninchen I . . .	1:8500
2	Hund I	1:9000	7	» II . . .	1:5000
3	» II	1:6000	8	Frosch (R. escul.) .	1:6000
4	Rind I	1:11 000	9	» (R. tempor.)	1:7500
5	» II	1:7000	10	Taube	1:2500

Die Wirksamkeit ist auch nach obiger Zusammenstellung sowohl gegen die Erythrocyten verschiedener Art, als auch verschiedener Individuen derselben Art eine wechselnde. Besonders empfindlich zeigten sich die menschlichen Erythrocyten, am wenigsten empfindlich die Blutkörperchen der Taube.

Auch der im Alkohol lösliche Anteil des Eskulentensekretes war an Blutkörperchen von Fröschen stark hämolytisch wirksam.

Nach den bisher beschriebenen Versuchen schließt sich das Eskulentensekret, auch hinsichtlich seiner Wirksamkeit gegen rote Blutkörperchen, an die pharmakologische Gruppe der Saponine an. Die charakteristische Erscheinung der »Entgiftung« dieser Substanzen durch Cholesterin, auf die zuerst von Ransom[1]) hingewiesen wurde, veranlaßte mich zu einer Prüfung des Eskulentensekrets auch nach dieser Richtung, zumal nach den Untersuchungen von Fühner[2]) auch das Krötengift durch Cholesterin seine Wirksamkeit verliert.

Über den Einfluß des Cholesterins auf die hämolytische Wirkung des Froschhautsekrets.

Zur Feststellung, ob die hämolytische Wirksamkeit des Eskulentensekrets durch Cholesterin eine Veränderung erfährt, führte ich mehrere Versuchsreihen an verdünntem Kaninchenblut und an gewaschenen Kaninchenblutkörperchen aus. Durch 24stündige Einwirkung von feingepulvertem Cholesterin auf wässerige Sekret-

1) Ransom, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 13, 1901; zitiert nach H. Meyer und R. Gottlieb, Exper. Pharmakologie S. 513, 2. Aufl., Berlin und Wien 1911.

2) H. Fühner, a. a. O., Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 63, 383 (1910).

lösungen in der Kälte und durch zweistündiges Erhitzen von Sekretlösungen mit Cholesterinpulver bis auf 50° wurde eine Verminderung der hämolytischen Wirkung nicht oder nur in geringem Maße hervorgerufen. Die Ergebnisse schwankten innerhalb der Versuchsfehler.

Wesentlich verschiedene Ergebnisse wurden bei Verwendung von alkoholischen Cholesterinlösungen erzielt. Während Cholesterin in Substanz, offenbar wegen seiner geringen Löslichkeit, die Hämolyse überhaupt nicht hemmt oder ihren Eintritt nur etwas verzögert, läßt sich durch alkoholische Cholesterinlösung bei Verwendung geeigneter Konzentrationen die Hämolyse völlig aufheben. Wegen der hämolytischen Wirkung des Alkohols wurde darauf geachtet, daß der Gehalt von Methyl- bzw. Äthylalkohol in den Mischungen von Eskulentensekret und den Suspensionen der roten Blutkörperchen 5% nicht überstieg. Wie an Kaninchenblutkörperchen konnte auch bei Versuchen mit gewaschenen Eskulentenblutkörperchen die Hemmung bzw. gänzliche Aufhebung der hämolytischen Wirksamkeit des Sekrets durch vorsichtige Zugabe von alkoholischer Cholesterinlösung herbeigeführt werden. Bei allen Versuchen wurden gesättigte Lösungen von Cholesterin in absolutem Äthyl- oder Methylalkohol benützt. Der Zusatz von gepulvertem Cholesterin übte auch bei weiteren Versuchen mit Froschblutkörperchen keine deutliche Schutzwirkung gegen die Hämolyse aus.

Die bei den Hämolyseversuchen mit Cholesterinzusatz gemachten Feststellungen lassen sich nicht ohne weiteres verallgemeinern, insbesondere gestatten sie noch keinen Schluß auf die Beeinflussung sonstiger pharmakologischer Wirkungen des Eskulentensekrets durch Cholesterin. Jedenfalls darf aus den von mir ausgeführten orientierenden Untersuchungen nicht schlechthin auf eine allgemeine »Entgiftung« geschlossen werden. Beispielsweise war bei intravenöser Injektion an Kaninchen das Eskulentensekret auch nach längerer Vorbehandlung mit Cholesterin in alkoholischer Lösung immer noch stark wirksam. So blieb in einem Falle, bei dem eine Probe von Sekret einen Tag lang im Thermostaten mit alkoholischer Cholesterinlösung auf 37—38° erwärmt worden war, die letale Dosis unverändert, wenn auch der Eintritt des Todes etwas verzögert wurde. Nach Injektion einer Lösung von 10 mg mit Cholesterin vorbehandeltem Sekret in die Obervene eines Kaninchens von 1,5 kg Körpergewicht trat der Tod nach 2 Stunden ein. Die letale Dosis betrug somit 6,6 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Dasselbe Sekret wurde bei Versuch Nr. 2 auf S. 349 (vgl. unten) verwendet, wobei die intravenöse Injektion von 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht nach 45 Minuten den Tod des Kaninchens verursacht hatte.

Auch eine Veränderung des Blutfarbstoffs ließ sich bei einigen Versuchen feststellen. Vor allem zeigte sich diese Wirkung des Eskulentensekrets beim Zusammenbringen von gewaschenen

Menschenblutkörperchen mit konzentrierten Sekretlösungen (1 : 100 bis 1 : 500). Hierbei trat, aber durchaus nicht regelmäßig, eine schmutzigrote Färbung der hämolysierten Flüssigkeit ein. Die Kontrolle im Spektroskop ergab die charakteristischen Streifen des Methämoglobins.

Nach den Beobachtungen von E. Friedberger und A. Seelig[1]), auf die schon weiter oben (S. 324) hingewiesen wurde, wirkt auch das Blutserum von Rana esculenta auf die meisten Blutarten hämolytisch. Diese Feststellung wäre an sich nicht besonders auffallend, nachdem die Anwesenheit hämolytisch wirkender Substanzen im Blutserum wohl der meisten Tiere, Warmblüter wie Kaltblüter[2]), nachgewiesen ist, wenn nicht auch in anderer Hinsicht eine auffallende Ähnlichkeit in der Wirksamkeit des Blutserums und des Hautsekrets bestünde. So soll nach den genannten Autoren das frische Serum stark toxische Eigenschaften besitzen und an der Conjunctiva des Kaninchens Entzündung erregen. Zum Unterschied von dem thermostabilen, hämolytisch wirksamen Bestandteil im Hautsekret wird die hämolysierende Substanz des Froschblutserums beim Erwärmen leicht zerstört.

Weitergehende Untersuchungen nach dieser Richtung hin, insbesondere eine vergleichende Prüfung der pharmakologischen Wirksamkeit und eine Untersuchung der chemischen Natur der hämolytisch wirkenden Substanz im Froschblut, die sehr wünschenswert wären, konnten noch nicht in Angriff genommen, sollen aber im Auge behalten werden. Auch die Froschblutkörperchen haben nach Fühner[3]) giftige Eigenschaften.

Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, daß an isolierten Organen das Sekret mit großer Regelmäßigkeit schon in außerordentlich geringer Menge deletäre Wirkungen hervorbringt. Mit gleicher Sicherheit lassen sich, wie schon in der Einleitung hervorgehoben, die Wirkungen am Gesamtorganismus infolge der schweren Resorbierbarkeit und der Bindung durch die verschiedenen Gewebe nicht hervorbringen. Am stärksten tritt die Schwierigkeit natürlich hervor bei subkutaner, weniger bei intravenöser Einverleibung und am wenigsten dann, wenn man im Verhältnis zum Tier sehr große Giftmengen verwendet, wie z. B. beim Einsetzen von Tieren in Lösungen des wirk-

1) E. Friedberger und A. Seelig, Zur Hämolyse bei den Kaltblütern. I. Ein echtes Hämotoxin im Serum des Frosches. Zentralbl. f. Bakt. 46, 421 (1908); zitiert nach Oppenheimer, Biochemie Bd. II, 1. Hälfte, S. 483 und Malys Jahresber., Tierchemie 38, 988 (1908).

2) L. Mazzetti, Hämolytische Wirkung des Serums der Kaltblüter. Zeitschr. f. Immunforsch. u. exp. Ther. 18, 132 (1913). — A. A. Jurgelunas, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 76, 3. Heft, 1914; zitiert nach Münch. med. Wochenschr. 61, 1081 (1914).

3) H. Fühner, a. a. O. S. 378.

samen Stoffes. Hierbei ist die Giftwirkung stets konstant und eindeutig, wie aus den folgenden Versuchen an Froschlarven und Fischen hervorgeht.

6. Über die allgemeine Giftwirkung des Sekrets.

Prüfung an Warmblütern.

Versuche an Kaninchen.

Injiziert man Kaninchen eine nicht tödliche Menge von Eskulentensekret in die Ohrvene, so springen die Tiere gewöhnlich zunächst lebhaft umher, dann treten unter starker Respirationsbeschleunigung und Dyspnoe bald mehr oder weniger deutliche zentrale Lähmungserscheinungen mit herabgesetzter Sensibilität auf. Seitenlage wird oft kurze Zeit ertragen, doch erholen sich die Tiere meistens vor Ablauf einer Stunde wieder.

Bei Einverleibung von letalen Dosen beobachtet man, sofern die Vergiftung nicht zu schnell verläuft, in der Regel folgende Erscheinungen. Die Tiere schreien meist kurz nach der Injektion, zeigen heftige Unruhe und Erregung und rennen, oft in kreisförmiger Bewegung, umher. Es kommt dann schnell zu schwerer Dyspnoe, zu Muskelzuckungen, Trismus, Opisthotonus, klonisch-tonischen Krämpfen der Extremitätenmuskulatur, weiter zu Lähmungserscheinungen verschiedenster Art. Die Reflexe erlöschen, die Sensibilität ist noch vor der motorischen Lähmung fast aufgehoben, der gesamte Muskeltonus schwindet, und die Tiere liegen mit flacher, verlangsamter Atmung auf der Seite. Häufig führt die durch die Bauchdecken hindurch wahrnehmbare verstärkte Darmperistaltik zum Abgang von Fäzes, auch Harnentleerung ist meist zu beobachten. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Respiration. Das Herz schlägt nach dem Eintritt des Atemstillstandes regelmäßig noch längere Zeit weiter. In einem Falle beobachtete ich noch 6 Minuten lang dauernde gleichmäßige Herztätigkeit, auf die ein Stadium von etwa 15 Minuten mit unregelmäßigen, immer schwächer werdenden Pulsschlägen folgte.

Über die zu tödlicher Vergiftung erforderlichen Mengen gibt folgende kleine Zusammenstellung (S. 349) Aufschluß.

Die letale Dosis für Kaninchen beträgt bei direkter Injektion in die Blutbahn nur wenige Milligramm (6—12 mg) des getrockneten Sekrets pro Kilogramm Körpergewicht. Bei Verwendung von frischem Sekret können schon 1—2 mg entsprechende Mengen den Tod herbeiführen.

Tabelle Nr. 8.

Bei den hier angeführten Versuchen wurden zu verschiedenen Zeiten erhaltene Sekrete verwendet. Injektion von 1%igen wässerigen Lösungen in die Ohrvene. Injektionsdauer 20—30 Sekunden.

Nr.	Versuchstier	Körpergewicht kg	Einverleibte Menge Trockensekret mg	Menge pro Kilogramm Körpergewicht mg	Bemerkungen
1	Kaninchen	2,10	10	5	Seitenlage, Dyspnoe; nach 1 Stunde Erholung.
2	»	1,70	10	6	Tod nach 45 Minuten. Schwaches Tier.
3	»	1,40	10	7	Tod innerhalb 2 Minuten.
4	»	2,00	20	10	Lähmungserscheinungen von 3stündiger Dauer. Am folgenden Tag erholt.
5	»	3,35	40	12	Tod nach 1 Stunde.
6	»	2,10	35	17	Tod nach 5 Minuten.

Wiewohl das Sekret durch die Gewebe in weitgehendem Maße gebunden wird, läßt sich seine Giftwirkung auch nach subkutaner Injektion nachweisen. In diesem Falle sind aber weit größere Mengen des Sekrets benötigt, um Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, wie die folgenden Versuche zeigen.

Die subkutane Injektion von Sekretlösungen, die bis zu etwa 30 mg Trockensubstanz enthalten, in die Bauch- und Brustgegend, verursacht beim Kaninchen, wie in mehreren Versuchen festgestellt wurde, keine deutliche Wirkung. Immerhin wurde zuweilen beobachtet, daß die Kaninchen am Tage nach der Injektion die Nahrungsaufnahme verweigern. An den Injektionsstellen bildeten sich knotige Verdickungen, die nach Ablauf mehrerer Tage wieder zurückgingen.

Erst bei Einverleibung größerer Mengen lassen sich auch allgemeine bzw. resorptive Wirkungen feststellen.

So wurden einem Kaninchen von 2,03 kg Körpergewicht 200 mg in 5 ccm Wasser gelöstes Eskulentensekret unter die Haut der Bauchgegend eingespritzt. Das Tier schrie und zeigte dyspnoische, beschleunigte Atmung, machte aber am folgenden Tage durchaus normalen Eindruck. Nach 2½ Tagen ging es unter plötzlich auftretenden Krämpfen zugrunde. Die Injektionsstelle zeigte dunkle Verfärbung und war von einer nekrotischen, lederartigen, harten Hautstelle von etwa 5 cm Durchmesser umgeben. Das darunter be-

findliche Zellgewebe war leicht ödematös, entzündet, mißfarbig und im weiteren Umkreis blutig infiltriert. Sektion ohne auffallenden Befund.

Einem anderen Kaninchen von 2,30 kg Körpergewicht wurden 500 mg in 5 ccm Wasser gelöstes steriles Eskulentensekret subkutan in die seitliche Bauchgegend injiziert. Nach der Injektion zeigte das Tier mehrere Minuten lang starke motorische Unruhe und etwa eine Stunde lang sehr beschleunigte, stoßweise den ganzen Körper erschütternde Atmung. Nach 2 Stunden saß das Tier wieder ruhig wie normal. Am folgenden Tage nahm es wie gewöhnlich Futter auf und zeigte keine auffälligen Erscheinungen. Nach 8 Tagen trat an der Injektionsstelle tiefgehende Nekrose ein, die zu völliger Einschmelzung der benachbarten Hautpartien und der darunter befindlichen Gewebe führte. Das Tier war noch nach mehreren Wochen am Leben.

Die vorstehend wiedergegebenen zwei Versuche an Kaninchen sind für die Beurteilung der Wirksamkeit des Sekrets von besonderem Interesse. Sie zeigen zunächst den verhältnismäßig geringen Grad der Giftwirkung bei subkutaner Injektion. Im ersten Versuch bewirkten 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht den Tod des Versuchstieres erst nach Verlauf von $2^1/_2$ Tagen, und im zweiten Versuch traten selbst nach subkutaner Injektion der mehr als 30fachen, bei intravenöser Zuführung schnell letal wirkenden Sekretmenge — abgesehen von starker Dyspnoe — keine schwereren Vergiftungserscheinungen auf. 217 mg pro Kilogramm Körpergewicht führten nicht zu tödlicher Vergiftung. Diese Erscheinung läßt sich offenbar nur dadurch erklären, daß die wirksame Substanz des Eskulentensekrets vom Unterhautzellgewebe aus nur sehr langsam zur Resorption gelangt. Ferner ergibt sich auch aus den Beobachtungen die zerstörende Wirkung des Sekrets auf tierische Gewebe.

Versuche an Hunden.

Versuch Nr. 9.

Einem Hund von 10,1 kg Körpergewicht wurden 600 mg Trockensekret in $10^0/_0$iger wässeriger Lösung subkutan injiziert.

Sofort nach der Injektion Schreien und bald darauf Anzeichen von Dyspnoe. Nach $^1/_2$ Stunde Nausea, Harn- und Kotentleerung, Erbrechen, starke Tränenabsonderung.

Mehrstündige motorische Lähmung der hinteren Körperhälfte. Nach einer Woche an der Injektionsstelle tiefe, bis auf die Knochen gehende Nekrose mit Gewebseinschmelzung.

Das Tier erholte sich.

Versuch Nr. 10.

Hund von 8 kg Körpergewicht. Injektion von 20 mg Trockensekret, in 2 ccm Wasser gelöst, in die untere Beinvene. Lösung durch Erhitzen sterilisiert.

11,10 Uhr. Während der Injektion wird die Respiration beschleunigt, heftig keuchend und dyspnoisch.

11,15 Uhr. Wiederholtes Erbrechen und starke Durchfälle. Krampfhafte Beinstellung, bei Gehversuchen Ataxie.

12,00 Uhr. Beginnende Erholung.

Am folgenden Tage ist das Tier scheinbar völlig normal. Das Bein, an dem die Injektion stattfand, wird jedoch geschont. Die Injektionsstelle ist entzündet und bei Berührung äußerst schmerzempfindlich.

Versuche an Katzen.

Zur Prüfung der Wirkung des Hautsekrets nach Einverleibung in den Magen von Warmblütern wurden einige Versuche an Katzen ausgeführt. (Über sonstige Wirkungen vgl. die Blutdruckversuche an Katzen.)

Versuch Nr. 11.

Eine mittelgroße Katze erhielt das durch elektrische Reizung von 5 Eskulenten erhaltene Sekret, in 25 ccm Wasser gelöst, mittels Schlundsonde in den leeren Magen.

Nach 3 Minuten erhebt sich das Tier, schreit wiederholt und zeigt ein ängstliches Wesen. Es kommt bald darauf zu Nausea, vermehrter Tränenabsonderung und starker Salivation. Nach 5 Minuten heftige Würg- und Brechbewegungen, verstärkte Darmperistaltik und wiederholte Darmentleerungen. Sonst keinerlei Vergiftungserscheinungen.

Am folgenden Tage wurde die Nahrungsaufnahme verweigert.

Versuch Nr. 12.

Einer zweiten Katze von 2,55 kg wurden 0,35 g Trockensekret, in 35 g Wasser gelöst, in den Magen einverleibt. Auch bei diesem Versuche folgten nur Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals, nämlich wiederholtes Erbrechen und Durchfälle.

Offenbar kommt die wirksame Substanz des Hautsekrets ähnlich wie bei subkutaner Injektion auch bei Darreichung in den Magen- und Darmkanal nicht oder nur unvollkommen zur Resorption, so daß an der Applikationsstelle nur lokale Reizerscheinungen auftreten.

Versuche an Tauben.

In drei Versuchen wurden je einer Taube 1, 3 und 5 mg Trockensekret enthaltende wässerige Lösungen subkutan und in die Brustmuskulatur injiziert. Die Injektionen von 1 mg und 3 mg waren wirkungslos, dagegen bewirkte die intramuskuläre Injektion von 5 mg vorübergehend dyspnoische Atmung und, wohl infolge lokaler Schä-

digung der Flügelmuskulatur am großen Brustmuskel, Beeinträchtigung des Flugvermögens. Am folgenden Tage zeigten sich die Tauben wieder durchaus normal.

Prüfung an Kaltblütern.

Versuche an Froschlarven (Kaulquappen).

Um ein Urteil über die giftig wirkenden Konzentrationen des Hautsekrets zu erlangen, wurden bei den folgenden Versuchen je zehn Kaulquappen von annähernd gleicher Größe in einer Reihe offener Glasgefäße bei Zimmertemperatur in 100 ccm gewöhnlichen Leitungswassers gehalten.

Einem Teil dieser Gefäße wurden Lösungen von Eskulentenhautsekret (im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur erhaltene Trockensubstanz) zugesetzt. Das Ergebnis einer solchen Versuchsreihe geht aus folgender Zusammenstellung hervor:

Tabelle Nr. 13.

Nr.	Konzentration	Bemerkungen
1	1:500	Alle Tiere gehen innerhalb 30 Minuten zugrunde.
2	1:1000	» » » » 30 » »
3	1:2000	» » » » 30 » »
4	1:5000	» » » » 45 » »
5	1:10 000	» » » » 70 » »
6	1:20 000	» » » » 2 Stunden »
7	1:40 000	8 Tiere sterben innerhalb 6 Stunden, nach 24 Stunden lebt noch 1 Tier.
8	1:80 000	Alle Tiere leben noch nach 18 Stunden, nach 24 Stunden sind 5 Tiere tot. Nach 3 Tagen 7 tot, 3 noch lebend.
9	1:100 000	Alle Tiere leben noch nach 5 Tagen.
10	1:160 000	» » » » » 4 »

Nach diesem Versuch liegt die innerhalb einiger Tage tödlich wirkende Konzentration bei 1:80000. Bei einem weiteren Versuch wurden Lösungen zwischen 1:50000 und 1:100000 auf ihre Giftwirkung geprüft. Hierbei wurde die innerhalb 24 Stunden auf die Mehrzahl der Versuchstiere tödlich wirkende Konzentration bei 1:75000 gefunden.

Zum Vergleich mit anderen Giftstoffen tierischen Ursprungs wählte ich Schlangengifte. Hierzu standen mir zwei Proben von Kobragift und Crotalusgift zur Verfügung, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Dr. Faust verdanke. Dieselben waren im Institut wiederholt auf ihre Wirksamkeit an Warmblütern, Kaninchen

und Hunden, geprüft und stark wirksam befunden worden (Flury, Lamson, Miculicic). Bei gleicher Versuchsanordnung[1]) betrug die für die Mehrzahl der Froschlarven tödlich wirkende Konzentration etwa 1:25000 bei Verwendung der Trockensubstanz von nativem Klapperschlangengift (Crotalus adamanteus) und etwas über 1:100000 beim Kobragift (Naja tripudians, Brillenschlange).

Nach diesen Beobachtungen äußert das Hautsekret des Wasserfrosches auch gegen Froschlarven beträchtliche Giftwirkungen. Es steht in dieser Hinsicht zwischen Crotalusgift und Kobragift.

Versuche an Fischen.

Die folgenden Versuche wurden mit kleinen Fischen (Barben, Rotaugen [Leuciscus erythrophthalmus] und Weißfischen [Alburnus bipunctatus]) von 25—50 g Körpergewicht angestellt. Ein Teil der Fische, etwa 5—6 Stück, wurde in 5 l Leitungswasser enthaltenden Glaswannen verwahrt, ein anderer Teil in verschieden starken Lösungen des trockenen Hautsekrets im gleichen Leitungswasser. Künstliche Zuführung von Luft oder Sauerstoff fand nicht statt.

Das Resultat ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle Nr. 14.

Nr.	Konzentration	Bemerkungen[2])
1	1:10000	Alle Fische innerhalb 2 Stunden tot.
2	1:20000	» » » 2 » »
3	1:30000	» » nach 3½ Stunden tot.
4	1:50000	» » » 24 » »
5	1:80000	Von 6 Fischen leben nach 2 Tagen noch 3 Stück.
6	1:100000	» 5 » » » 3 » » 4 »

Zur Kontrolle waren in drei Versuchen zusammen 17 Fische unter gleichen Verhältnissen in denselben Mengen reinen Leitungswassers gehalten worden. Von diesen 17 Kontrolltieren waren nach 3 Tagen noch 15 am Leben.

1) Versuche von J. Bang und E. Overton haben gezeigt, daß der Kalkgehalt der benutzten Lösungen von großem Einfluß auf die bei obiger Versuchsanordnung erhaltenen Resultate ist. Das von mir verwendete Wasser war gewöhnliches, ziemlich stark kalkhaltiges Leitungswasser (Verdampfungsrückstand aus 1 l 0,7210 g, hiervon 0,340 g CaO). — J. Bang und E. Overton, Studien über die Wirkungen des Kobragiftes. Biochem. Zeitschr. 31, 243 und 264 (1911) und 34, 430 (1911).

2) Die toten Fische wurden alsbald entfernt.

Nach dem Ergebnis der vorstehenden Versuchsreihe ist die tödlich wirkende Konzentration ähnlich wie für Froschlarven auch für die verwendeten Fische etwa 1 : 80000.

In beiden Fällen erwies sich die Konzentration 1 : 100000 kaum mehr wirksam.

Versuche an Fröschen.

Der Wasserfrosch (R. esculenta) ist gegen die Wirkungen seines Hautsekrets bei Injektion in den Rückenlymphsack sehr resistent. Mengen bis zu 10 mg waren nach subkutaner Einverleibung meistens ohne deutlich wahrnehmbare Wirkung. Dagegen zeigen sich bei Fröschen von 30—40 g Körpergewicht nach Injektion etwa 25 mg und mehr Trockensubstanz entsprechender Mengen von Hautsekret gewöhnlich deutliche Giftwirkungen.

Diese äußern sich zunächst in motorischer Unruhe, vermehrter Hautsekretion und gesteigerter Reflexerregbarkeit, dann treten allmählich Lähmungserscheinungen auf, wobei die willkürlichen Bewegungen, die Reflexe, die Herztätigkeit, die Atmung und schließlich auch die Erregbarkeit der Muskeln und der peripheren Nerven fortschreitend abnehmen und schließlich ganz erlöschen. Der Tod erfolgt, scheinbar unabhängig von der einverleibten Sekretmenge, bald schon nach einigen Stunden, bald erst nach Ablauf mehrerer Tage. So kommt es zuweilen vor, daß die gleiche Sekretmenge unter anscheinend denselben Versuchsbedingungen bei einem Frosche schwerste Vergiftung und nach wenigen Stunden den Tod bewirkt, bei einem zweiten dagegen nur schwache oder selbst gar keine äußerlich wahrnehmbaren Vergiftungserscheinungen auslöst.

Außer den allgemeinen Wirkungen treten, entweder nur in der Nähe der Injektionsstelle oder im ganzen Bereiche des Lymphsackes, auch lokale Veränderungen, wie leichte Schwellungen, Rötung oder andere Verfärbungen der Haut auf, die häufig matten Samtglanz annimmt und ihr narbiges Aussehen verliert.

Injiziert man wenige Tropfen von 5—10%igen Sekretlösungen direkt in die Muskeln der Oberschenkel, so werden die betreffenden Hinterbeine bald steif und gebrauchsunfähig und bei der Fortbewegung des Tieres wie gelähmt nachgeschleppt. Aber auch nach intramuskulärer Injektion lassen sich bei den einzelnen Tieren große Unterschiede in der Intensität und Dauer der Wirkung beobachten.

Die Einverleibung selbst konzentrierter Sekretlösungen in den Magen-Darmkanal von Fröschen verursacht keine allgemeinen Vergiftungserscheinungen. Es kommt hierbei zu reichlicher Schleimabsonderung aus dem Maul und, wohl infolge gesteigerter Darm-

peristaltik, zur Entleerung von Darminhalt. Die Flimmerbewegung der Rachenschleimhaut wird durch die Applikation des Hautsekrets nicht aufgehoben.

Auch die intravenöse Injektion von Lösungen des Hautsekrets führt nicht zu konstanten, regelmäßig auftretenden Vergiftungserscheinungen. Die langsame Injektion von 20 mg Trockensekret in 5%iger wässeriger Lösung in die Bauchvene bewirkte bei einer Esculenta von 42 g Körpergewicht den Tod nach 22 Minuten, bei einer zweiten von 35 g erst nach 6 Stunden, bei einer dritten von 37 g dagegen nur mehrstündige Lähmung mit darauffolgender Erholung. Weitere Versuche mit intravenöser Injektion sind bei Besprechung der Herzwirkung mitgeteilt.

Aus diesen und zahlreichen weiteren von mir ausgeführten Versuchen ergibt sich wieder, daß die Wirkung, abgesehen von individuellen Verschiedenheiten der Versuchstiere, anscheinend von den jeweiligen, im einzelnen Falle nicht übersehbaren Resorptionsverhältnissen abhängig ist.

Versuche an Rana temporaria.

Die Wirkung des Hautsekrets von Rana esculenta ist, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht, am Grasfrosch (R. temporaria) bei weitem stärker und deutlicher ausgeprägt als am Wasserfrosch (R. esculenta).

Je 1 ccm einer frischen, durch elektrische Reizung mehrerer Eskulenten gewonnenen Sekretlösung wurde zwei Fröschen von gleichem Körpergewicht (37 g), einer Esculenta und einer Temporaria, in den Rückenlymphsack einverleibt. Während bei der Esculenta im Laufe des Tages keinerlei Vergiftungserscheinungen zu beobachten waren, wurde die Temporaria schon nach wenigen Minuten vollkommen gelähmt, die Atmung sistierte, Rückenlage wurde dauernd ertragen und der Kornealreflex war verschwunden. Am folgenden Tage wurde die Temporaria tot vorgefunden, während die Esculenta völlig normales Verhalten aufwies.

In einem weiteren Versuch wurde einer mittelgroßen Temporaria die Hälfte des von zehn kleinen Eskulenten gewonnenen, im Vakuum etwas eingeengten Hautsekretes, in die beiden Oberschenkellymphsäcke injiziert. Schon nach 10 Minuten war das Tier vollkommen bewegungslos und ging nach 1 Stunde unter allgemeinen schweren Lähmungserscheinungen zugrunde. Die Haut über den Lymphsäcken war blutig ödematös infiltriert. Die zweite Hälfte wurde einer ebenso großen Esculenta in gleicher Weise injiziert. Es traten hier nur

lokale Wirkungen (Rötung) an den Injektionsstellen auf, und das Tier blieb am Leben.

Die verhältnismäßig starke Wirksamkeit geringer Mengen des Eskulentensekrets an Temporarien ergibt sich auch aus folgenden zwei Versuchen.

Einer Temporaria von 35 g Körpergewicht wurden 5 mg Eskulententrockensekret, in 1,5 ccm Wasser gelöst, in den Rückenlymphsack injiziert. Das Tier zeigte zunächst, wohl infolge lokaler Reizwirkung, dauernde Unruhe und sprang minutenlang im Glaskäfig umher. Am folgenden Tage war der Bezirk des Rückenlymphsackes hell verfärbt und blutig-ödematös infiltriert. Nach 2 Tagen änderte sich die Farbe der ödematösen Haut über dem Lymphsack in Grau, und das Tier ging zugrunde.

Zur Kontrolle erhielt eine Esculenta von 31 g Körpergewicht die gleiche Menge der obengenannten Sekretlösung. Es traten weder lokale Veränderungen noch allgemeine Vergiftungserscheinungen ein.

Versuche an Kröten.

Wie die Eskulenten, so sind auch die Kröten gegen die Wirkung des Hautsekrets von Rana esculenta wenig empfindlich. Subkutane Injektionen von 10—20 mg Trockensubstanz in 5%iger wässeriger Lösung waren bei Bufo vulgaris var. cinerea von 100 bis 125 g Körpergewicht ohne jede Wirkung.

Nach Injektionen von 30—50 mg wurden die Versuchstiere ruhiger und zeigten geringere Beweglichkeit als normale Versuchstiere. In einem Falle bewirkte die subkutane Injektion von 120 mg nur lokale Veränderungen (Verfärbung und schwaches Ödem), nach 2—3 Tagen geringe Nekrose in der Umgebung der Injektionsstelle.

Versuche an Tritonen.
(Triton cristatus.)

Nach subkutaner Injektion von 2—5 mg des in wenigen Tropfen Wasser gelösten Trockensekrets treten bei kleinen Tritonen von 7 bis 10 g Körpergewicht nur lokale Erscheinungen, z. B. Störungen in der Bewegungsfähigkeit der den Injektionsstellen benachbarten Extremitäten auf, wodurch die Tiere die Schwimmfähigkeit mehr oder weniger einbüßen. Die Mehrzahl der Tiere erholt sich wieder; nur vereinzelte Tiere werden nach wenigen Minuten bewegungslos und gehen zugrunde.

Ein Triton von 21 g Körpergewicht zeigte nach subkutaner Injektion von 10 mg Sekrettrockensubstanz in die Brustgegend keine Vergiftungserscheinungen.

Nach subkutaner Injektion größerer Mengen (20—25 mg) gehen die Tritonen jedoch in der Regel unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zugrunde.

Die Injektionen bewirken häufig gesteigerte Hautsekretion, wobei die Drüsen milchweißes Sekret abscheiden.

Die von mir bisher mitgeteilten orientierenden Versuche verfolgten zunächst nur den Zweck, die Wirkung des »nativen« Froschhautsekrets auf lebende Zellen und Organismen, vorläufig ohne Berücksichtigung seiner chemischen Natur, kennen zu lernen. Sie hat für jeden, der mit Fröschen experimentiert, praktisches Interesse.

An die pharmakologische Beurteilung der im ersten Abschnitt dieser Arbeit wiedergegebenen Versuchsresultate wird man aber immer noch mit einem gewissen Vorbehalt gehen dürfen. Beim Versuch, die Giftwirkung des Eskulentensekrets nach pharmakologischen Grundsätzen zu deuten, ist die Frage nach der chemischen Zusammensetzung des Sekretes von ganz besonderer Wichtigkeit. Nach den von mir ausgeführten und im zweiten Teil der Veröffentlichung näher beschriebenen chemischen Analysen stellt das Sekret aber ein Gemisch von zahlreichen, sehr verschiedenartigen Substanzen dar, unter denen, wie vorauszusehen war, besonders Eiweißstoffe vorherrschen. Daß diese Verbindungen schon infolge ihrer kolloidalen Natur von großem Einfluß auf die Verteilung der wirksamen Stoffe im Organismus der Versuchstiere, insbesondere auf die Art und den Grad der Resorption sein müssen, ist ohne weiteres verständlich. Natürlich ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß im Sekret mehrere Substanzen von verschiedener und ungleichartiger pharmakologischer Wirksamkeit enthalten sind. Eine genaue Analyse der Giftwirkung darf demnach erst nach der Trennung und Isolierung der wirksamen Bestandteile erwartet werden.

Die zur Erreichung dieses Zieles ausgeführten chemischen Untersuchungen bilden den Inhalt des nächsten Abschnittes.

II. Über die chemischen Eigenschaften des Hautsekrets von Rana esculenta.

Wie für die pharmakologische Prüfung, so war auch für die chemische Untersuchung des Hautsekrets die Frage der Gewinnung eines möglichst geeigneten Ausgangsmaterials von besonderer Bedeutung.

Bei den ersten Vorversuchen arbeitete ich mit Hautauszügen. Die Haut der Frösche, die sich bekanntlich nach Abtrennung des

Kopfes und Zerstörung des Rückenmarkes leicht abziehen läßt, wurde zu diesem Zweck zerkleinert und mit kaltem Wasser, Kochsalzlösung oder Ringerlösung ausgezogen. Solche Hautauszüge erwiesen sich, abgesehen von ihrer geringen Haltbarkeit, für den beabsichtigten Zweck wenig brauchbar, da sie neben dem Sekret der Hautdrüsen noch verschiedenartige Extraktivstoffe der Haut und der subkutanen Gewebe, Eiweißstoffe, Schleim sowie Exkrete und Bestandteile des Blutes und der Lymphe aus den Lymphsäcken enthalten. Auch die Extraktion der Haut mit Wasser oder wässerigen Lösungen in der Hitze führte zu keinen befriedigenden Ergebnissen. Durch Auskochen von Froschhäuten mit Wasser erhält man im Auszug leimartige Substanzen, deren Gegenwart bei stärkeren Konzentrationen die Extraktionsflüssigkeiten ähnlich wie Gelatinelösungen beim Erkalten vollkommen erstarren läßt.

Weit besser verwendbar schienen alkoholische Auszüge aus Froschhäuten zu sein. Zur Gewinnung der in Alkohol löslichen Bestandteile werden die abgezogenen Froschhäute mit 96 %igem Alkohol übergossen und die Mischung unter wiederholtem Umschütteln mehrere Tage stehen gelassen. Hierauf wurde abgepreßt, der Alkohol in der Wärme verjagt und der filtrierte wässerige Rückstand bzw. der in Wasser wieder aufgenommene Trockenrückstand für die Versuche verwendet.

Nachdem einige Vorversuche die pharmakologische Wirksamkeit der Extrakte dargetan hatten, wurde die Gewinnung der wirksamen Substanz durch alkoholische Extraktion in größerem Maßstab unternommen. Dadurch, daß auch die Häute der im Laboratorium gebrauchten — selbstverständlich nicht mit pharmakologisch wirksamen Stoffen behandelten oder vergifteten — Frösche verwendbar wurden, konnte in wenigen Monaten das alkoholische Extrakt aus mehr als 1000 Eskulenten verarbeitet werden.

Die alkoholische Flüssigkeit wurde jeweils nach mehrwöchigem Stehen von den gehärteten Häuten, koagulierten Eiweißstoffen usw. abfiltriert. Meistens scheiden sich in der Mischung nach einiger Zeit glitzernde Kryställchen aus, die als Cholesterin erkannt wurden. Das Filtrat ist eine klare gelbgefärbte Flüssigkeit von eigenartigem Geruch und alkalischer Reaktion, die beim Schütteln wie eine alkoholische Seifenlösung schäumt.

Nach dem Abdampfen des Alkohols auf dem Wasserbade hinterbleibt zunächst eine trübe, nach flüchtigen Fettsäuren und nach Fischtran (oder Lederfett) riechende Flüssigkeit, auf der gelbe Öltropfen und fettähnliche Abscheidungen schwimmen. Verdunstet man auch

das Wasser, so erhält man eine bräunlich gefärbte Schmiere, die neben viel fettartigen Stoffen aus Mineralsalzen, eiweißartigen Substanzen und sonstigen stickstoffhaltigen Verbindungen besteht. Durch fraktioniertes Ausziehen bzw. Auskochen mit Äther, Chloroform und Petroläther werden dieser Masse fettähnliche Substanzen von verschiedener Konsistenz — Öle, halbweiche Fette, wachsähnliche Substanzen und krystallinische feste Stoffe — entzogen. Kocht man mit Petroläther aus, so gehen neben fettähnlichen Stoffen auch niedere freie Fettsäuren in Lösung, die sich durch Wasser extrahieren lassen. Nach dem Verdampfen der flüchtigen Fettsäuren hinterbleiben seifenähnliche Verbindungen, deren wässerige Lösungen stark schäumen. Aus dem in Petroläther unlöslichen wachsartigen Rückstand lassen sich durch Ausziehen mit kochendem Essigester, Entfärbung mit Tierkohle und Umkrystallisieren verschiedene krystallisierte Substanzen — kugelige Krystallaggregate, Nadelbüschel und krystallinische Blättchen — isolieren. Die entfärbte Mutterlauge von diesen Krystallabscheidungen wurde durch Verdunstung im Vakuum vom Essigester befreit. Hierbei hinterblieb ein farbloses, nach Tran oder Lederfett (»Degras«) riechendes Öl, das sich an der Luft bald gelblich und später braun färbte. Der in kochendem Essigester unlösliche Rückstand war ein zähes Wachs.

Zur Ergänzung obiger Untersuchungen wurde auch das aus der Froschhaut durch Äther und Chloroform direkt extrahierbare »Fett« nach den üblichen Methoden (Verseifung, Isolierung des unverseifbaren Teils, Abscheidung der Fettsäuren usw.) zerlegt. Es besteht im wesentlichen aus freiem Cholesterin und Cholesterinestern. Cholesterin wurde nach Isolierung durch Schmelzpunkt und Farbenreaktionen charakterisiert. Glyzerinester sind nur in sehr geringer Menge vorhanden. Auffallend ist der verhältnismäßig hohe Gehalt an niedrigen flüchtigen Fettsäuren. Alle die oben beschriebenen Bestandteile aus dem alkoholischen Auszug und dem »Gesamtfett« der Froschhaut wurden auf ihre pharmakologische Wirkung untersucht. Vor allem wurde die lokal reizende Wirkung am Kaninchenauge, die Wirkung am isolierten suspendierten Froschherz und die hämolytische Wirkung geprüft. Die meisten Substanzen erwiesen sich schwach oder überhaupt nicht wirksam[1]). Dagegen bewirkte die nach dem Verdampfen der alkoholischen Froschhautauszüge zurück-

1) In der Folge bezieht sich die Bemerkung »wirksam« stets auf die Versuche am Kaninchenauge (lokal reizende Wirkung), am isolierten Froschherz (Herbeiführung von systolischem Herzstillstand) und an Kaninchenblutkörperchen (Hämolyse).

bleibende wässerige Flüssigkeit nach Injektion in den Rückenlymphsack am gefensterten Frosch Verstärkung der Systole und in großen Dosen systolischen Stillstand. Die freien Fettsäuren aus dem Hautfett hatten hämolytische Wirkung.

Immerhin stand die Intensität der Wirkung in gar keinem Verhältnis zur Menge der extrahierten Froschhäute. Offenbar waren in den alkoholischen Auszügen nach längerer Aufbewahrung nur noch ganz geringe Mengen wirksamer Substanzen enthalten. Mit Rücksicht auf die starke Wirksamkeit frischer Alkoholauszüge läßt sich diese Beobachtung wohl nicht anders erklären, als durch eine Umwandlung bzw. Zerstörung der wirksamen Sekretbestandteile infolge der längeren Einwirkung des Alkohols oder noch wahrscheinlicher infolge von Umsetzungen (Bindung) mit anderen in der Froschhaut enthaltenen Substanzen.

Vielleicht handelt es sich um Cholesterin oder um Eiweißstoffe, durch die bei längerdauernder Berührung eine Entgiftung herbeigeführt wird (vgl. S. 334 und 345). Faust, Wieland und Weil verwendeten mit Erfolg zur Isolierung des Bufotalins, des wirksamen Bestandteils aus der Krötenhaut, die gleiche Methode, die länger dauernde Extraktion der abgezogenen Häute mit Alkohol. Ergibt sich schon aus der geschilderten Abnahme der Wirksamkeit ein Unterschied zwischen den Auszügen der Krötenhaut und der Froschhaut, so findet diese Verschiedenheit noch eine weitere Bestätigung durch die Feststellung, daß der in Chloroform lösliche Teil der Froschhaut und des Drüsensekrets selbst pharmakologisch unwirksam ist, während der in Chloroform lösliche Teil des Krötensekrets das stark wirksame Bufotalin enthält. Eine mit dem Bufotalin der Krötenhaut identische Verbindung ist also in der Froschhaut nicht vorhanden.

Im Hinblick auf die wenig befriedigenden Resultate bei Verarbeitung der abgezogenen Froschhäute verwendete ich in der Folge bei allen meinen Versuchen an Stelle von Hautauszügen das Hautsekret selbst. Am besten geeignet hatte sich für die pharmakologische Prüfung das durch elektrische Reizung lebender Frösche erhaltene Hautdrüsensekret erwiesen. Seine Gewinnung wurde bereits früher ausführlich geschildert.

Anschließend an die Untersuchungen über die Wirkung des Sekretes wurde noch eine Reihe von Versuchen zur näheren Bestimmung seiner chemischen Zusammensetzung und, soweit wie bisher möglich, auch zur Isolierung der wirksamen Bestandteile unternommen, über deren Ergebnisse im folgenden kurz berichtet werden soll.

1. Das durch elektrische Reizung gewonnene Froschhautsekret.

Läßt man auf lebende Frösche einen Induktionsstrom von mäßiger Stärke einwirken, so sondern die Tiere aus den Hautdrüsen reichliche Sekretmengen ab. Durch Abspülen mit destilliertem Wasser erhält man das verdünnte Sekret je nach der Verdünnung als schwach getrübte oder milchähnliche Flüssigkeit, die beim Schütteln stark schäumt und schwach gelbliche Färbung, eigenartigen Geruch und bitteren, kratzenden Geschmack besitzt[1]).

Die Reaktion der Flüssigkeit ist in der Regel schwach alkalisch, und nur selten wurde schwach saure Reaktion beobachtet. Durch schnelles Eintrocknen im Vakuum bei gewöhnlicher Zimmertemperatur hinterbleibt ein gelblich gefärbter, spröder, sehr leicht zerreiblicher Rückstand, dessen Pulver beim Einatmen heftiges Niesen hervorruft. In destilliertem Wasser löst sich derselbe leicht zu einer trüben, der ursprünglichen Sekretlösung ähnlichen Flüssigkeit.

Von 100 Eskulenten wurden je nach Größe der Tiere und Dauer der Reizung von 3—7,5 g Trockensubstanz gewonnen, die erhaltene Menge kann jedoch durch wiederholte Reizung, wenn auch nicht sehr erheblich, vermehrt werden.

Zur Untersuchung der chemischen Zusammensetzung des Eskulentenhautsekrets wurde eine Durchschnittsprobe gewählt, die durch Mischung von verschiedenen Sekretportionen erhalten war und im ganzen dem Sekret von mehr als 700 erwachsenen Wasserfröschen entsprach.

Von dem bis zur Gewichtskonstanz im Vakuumexsikkator getrockneten feinen Pulver wurden Proben verwendet zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl, zur Bestimmung der Fette und fettähnlichen Substanzen durch quantitative Extraktion mit Äther im Soxhletapparat, der alkohollöslichen Stoffe durch wiederholtes Auskochen mit absolutem Äthylalkohol, endlich zur Ermittlung der Mineralstoffe durch vorsichtige Veraschung. Aus dem an Aminosäuren reichen Filtrat vom Phosphorwolframsäureniederschlag wurden allein 7,2% Leuzin nach Isolierung als Benzoylderivat in fast reiner Form gewonnen. Die Analyse ergab folgende Werte:

1) Außer dem Hautsekret könnten bei vorheriger sorgfältiger äußerer Reinigung in dieser Lösung nur Harn oder Darminhalt vorhanden sein. Darmentleerung als Folge der elektrischen Reizung wurde niemals beobachtet. Auch die Verunreinigung des Sekrets durch Harn läßt sich vermeiden, wenn man die Tiere vor der elektrischen Reizung an den Hinterbeinen erfaßt und kurze Zeit festhält. Hierbei kommt es infolge der heftigen Muskelanstrengungen bei den Fluchtversuchen gewöhnlich zu Blasenentleerung.

2. Chemische Zusammensetzung der Trockensubstanz des Eskulentenhautsekrets.

Gesamtstickstoff	12,60 %
Stickstoffsubstanzen (»Eiweiß«[1])	78,75 »
Fette und Lipoide (ätherlösliche Stoffe)	3,70 »
Cholesterin (Unverseifbares)	0,88 »
Alkohollösliche Stoffe	20,40 »
Durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanzen	48,60 »
Leuzin	7,20 »
Mineralstoffe (Asche)	5,14 »

Außerdem enthält das Sekret in geringer Menge flüchtige Substanzen von eigenartigem Geruch nach Fröschen oder Fischen (Amine, Fettsäuren?) bzw. nach Kartoffeln.

Der Gehalt des frischen Sekretes an in Wasser unlöslichen Substanzen ist nicht hoch. Dieselben bestehen aus Hautfett, Cholesterin und geformten, zelligen Elementen, wie Epidermisschuppen und dergleichen. Bei längerer Aufbewahrung der Trockensubstanz nimmt die Löslichkeit in Wasser, die bei frischgetrocknetem Sekret eine fast vollkommene ist, allmählich ab; so enthielt eine 6 Monate lang aufbewahrte Probe 14 % in Wasser unlösliche Bestandteile.

In der Asche wurden neben größeren Mengen von Kalzium noch Magnesium, Kalium, Natrium, Chlor, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Kohlensäure und Spuren von Kieselsäure und Eisen nachgewiesen.

Wie das beim Verdampfen des Alkohols aus den alkoholischen Auszügen abgeschiedene Fettgemisch, ergab auch das aus dem Sekret durch Äther und Chloroform extrahierbare »Gesamtfett« beim Behandeln mit verschiedenen Lösungsmitteln, bei der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge und weiteren Zerlegung die Anwesenheit von freiem Cholesterin, schwer verseifbaren Cholesterinestern und vorwiegend niederen Fettsäuren. Glyzerin war nur in Spuren durch den Akroleingeruch beim Erhitzen nachzuweisen. Aus dem Vorhandensein von ätherlöslichen Phosphorsäureverbindungen wurde auf einen sehr geringen Gehalt des Sekrets an Lezithin geschlossen.

Von stickstoffhaltigen Bestandteilen ließen sich verhältnismäßig große Mengen von Eiweißabbauprodukten nachweisen. Im Filtrat vom koagulierbaren Eiweiß waren noch Eiweißstoffe mit den Eigenschaften der Albumosen und Peptone und reichlich Aminosäuren, vor allem Leuzin, vorhanden. Daneben fanden sich

1) Berechnet aus dem ermittelten Gesamtstickstoff unter Zugrundelegung eines N-Gehaltes von 16 %.

Schleimstoffe (Muzin) und durch verdünnte Säuren fällbare Nukleoproteide und, wenn auch in geringen Mengen, freie Purinbasen, die durch Fällung mit Kupfersulfat und Bisulfit isoliert werden konnten.

Offenbar enthält das Froschhautsekret außer einem spezifischen Bestandteil, dessen charakteristische pharmakologische Wirksamkeit im vorhergehenden Abschnitt eingehend geschildert wurde, die in jeder Körperzelle vorhandenen Kern- und Protoplasmabausteine.

Dieser chemische Befund findet in der Annahme der Sekretbildung infolge des Zerfalles (»Einschmelzung«) ganzer Zellen seine einfachste Erklärung und bildet somit einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der von zahlreichen Morphologen gemachten Beobachtungen.

Als eiweißhaltige Flüssigkeit gibt das Eskulentenhautsekret auch die meisten, für Eiweiß und diesem nahestehende Verbindungen charakteristischen Farbenreaktionen.

3. Die Farbenreaktionen des Eskulentenhautsekretes.

Bei Ausführung der Biuretreaktion entsteht schon durch sehr geringe Mengen des Sekrets violettrote bis fast rote Färbung. Mit Spuren von Diazobenzolsulfosäure färbt sich das mit Soda versetzte Sekret tief kirschrot (Histidin). Konzentrierte Schwefelsäure löst das Sekret mit gelber Farbe und starker grüner Fluoreszenz der Lösung. Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure und einer Spur von (frisch aus Oxalsäure und Natriumamalgam hergestellter) Glyoxylsäure bewirkt eine prächtig tiefblaue Färbung, die beim Verdünnen der Mischung in Violett umschlägt (Tryptophan[1]). Auch mit konzentrierter Schwefelsäure und einer Spur Eisessig entsteht eine schön violette Farbe (Tryptophanreaktion nach Adamkiewicz). Für Anwesenheit des Tryptophankomplexes spricht auch die beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder rauchender Salzsäure auftretende rötliche bzw. violettblaue Färbung. Durch Erhitzen mit etwas Rohrzucker und Salzsäure färbt sich das Sekret blaurot (Tryptophanreaktion von Cole). Überschichtet man die Lösung von Eskulentensekret in konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig mit Essigsäureanhydrid, so bildet sich ein nach oben gelbgrün, nach unten blau oder violett gefärbter Ring. Durch Erhitzen des Sekrets

1) Hoppe-Seyler, Thierfelder, Chem. Analyse 8. Aufl., S. 303 und 393, Berlin 1909.

mit Eisessig allein entsteht keine charakteristische Färbung. Die Pyrrol- (bzw. Tryptophan-) Reaktion, Purpurfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspans, war stark positiv, ebenso die Reaktion nach Ehrlich-Neubauer auf Tryptophan.

Die Reaktion nach Molisch mit β-Naphthol und Schwefelsäure, auch in der Modifikation mit Thymol, ist ebenfalls positiv (Kohlehydratkomplex). Nach längerem Kochen mit starker Salzsäure werden geringe Mengen von Kupfermannitlösung reduzierenden Substanzen, anscheinend Kohlehydrate aus dem Muzin der Schleimdrüsen, abgespalten. Die Millonsche Reaktion ist negativ bzw. nicht typisch: die Sekretlösung färbt sich beim Kochen mit Millons Reagens nicht rot, sondern braun, unter Bildung eines schmutzig gelbbraunen bis dunkelbraun gefärbten Niederschlags (Tryptophan?).

Durch Erhitzen des Sekrets mit starker Kalilauge wird Schwefelalkali gebildet, das bei der Zersetzung durch Säuren reichliche Mengen von Schwefelwasserstoff entwickelt, der durch den Geruch und durch Schwärzung von Bleipapier nachgewiesen wurde. Beim Kochen des Sekrets mit Kalilauge und Bleiessig tritt Braunfärbung oder Schwärzung infolge Bildung von Bleisulfid ein. Das Sekret enthält also auch leicht abspaltbaren, unvollständig oxydierten Schwefel, vermutlich Cystin.

Die stark gefäßverengende Wirkung des Sekrets legte eine sorgfältige chemische Prüfung auf Adrenalin nahe, besonders mit Rücksicht auf den von Abel[1]) erbrachten Nachweis großer Mengen von Adrenalin im Hautsekret einer tropischen Krötenart Bufo agua. Die Reaktion auf Adrenalin mit Jod war negativ. Der Zusatz von Eisenchlorid zur Sekretlösung ruft eine braune bis bräunlichrote Farbe hervor. Die für Adrenalin charakteristische Grünfärbung wurde niemals beobachtet. Auch nach Entfernung der Eiweißsubstanzen (s. weiter unten) fielen die Farbenreaktionen auf Adrenalin niemals eindeutig aus.

Dagegen führten die wiederholten Versuche, Adrenalin auf chemischem Wege nachzuweisen, zur Auffindung einer neuen, in der Literatur meines Wissens noch nicht beschriebenen schönen Farbenreaktion, die für das Hautsekret der Frösche und anderer Anuren charakteristisch ist. Versetzt man eine wässerige, durch Soda oder noch besser durch Kali- bzw. Natronlauge alkalisch gemachte Sekretlösung vorsichtig mit einer geringen

1) J. J. Abel und Macht, a. a. O., Journ. of Pharm. and Exp. Therap. 3, 334 (1912), vgl. S. 324.

Menge Jodlösung (Jodtinktur oder wässerige Jodkalilösung), so entsteht je nach der Konzentration eine prachtvoll violette oder purpurrote Färbung. Besonders feurig ist die Farbe bei Verwendung alkoholischer Sekretlösungen. Die Farbe verschwindet auf Säurezusatz und tritt nach Übersättigung mit Alkali wieder auf.

Verwendet man an Stelle von Jodlösung Bromwasser, so entsteht eine ähnliche, aber viel schwächere Färbung; am wenigsten deutlich ist die Färbung bei Anwendung von Barytwasser als Alkali und Bromwasser als Ersatz des Jods.

Mit Chlorwasser fällt die Reaktion negativ aus. Chlorwasser, Bromwasser oder Wasserstoffsuperoxyd für sich allein bewirken keine Färbung des Sekrets.

Es handelt sich hier nicht etwa um eine neue Eiweißreaktion. Die Farbenreaktion fällt negativ aus mit Lösungen von trockenem Hühnereiweiß, mit Kasein, Pepton (Witte), getrocknetem Blut, Auszügen aus Froschmuskeln, Froschleber, Froschgalle, Froscheiern, mit Leuzin, Tyrosin, Valin, Histidin und Adrenalin.

Wie das Froschhautsekret, so zeigt auch das Krötenhautsekret nach Zusatz von Alkali und Jod die rote Farbenreaktion in intensivster Weise. Es war deshalb die Vermutung naheliegend, daß dieselbe vielleicht der wirksamen Substanz eigentümlich sei. Diese Annahme wurde aber nicht bestätigt. Die Reaktion fiel mit reinstem krystallisierten Bufotalin aus Krötenhautsekret, das ich Herrn Prof. Dr. Faust verdankte, negativ aus. Ebenso war die Reaktion negativ mit anderen tierischen Giften (Bienengift, natives Kobra- und Crotalusgift), mit Digitalisstoffen (Digitonin, Digitoxin, »Gitalin«), Saponinen und Gallensäurepräparaten (Saponaria- und Agrostemmasaponin, cholsaurem Natrium, glykocholsaurem und taurocholsaurem Natrium, Froschgallensäuren) endlich mit Cholesterin und sauren Cholesterinoxydationsprodukten[1]).

Nach Ausfällung der wirksamen Substanz des Sekrets mit den üblichen Eiweißfällungsmitteln und weiterer Behandlung der Filtrate mit Tierkohle oder Kieselgur erhält man unwirksame Flüssigkeiten, bei denen aber die Reaktion mit Alkali und Jod immer noch stark positiv ausfällt.

Die rote Reaktion war auch mit alkoholischen Auszügen des trockenen Froschhautsekrets und mit gekochten und mit gefaulten wässerigen Sekretlösungen positiv.

Alte, schon längere Zeit aufbewahrte alkoholische Hautauszüge von Rana esculenta und R. temporaria geben die Reaktion aber nicht mehr.

Die Reaktion war ferner positiv bei den Hautsekreten von Grasfröschen (Rana temporaria), Laubfröschen (Hyla arborea), Unken (Bombinator igneus), und, wie bereits erwähnt, Kröten

1) Solche Verbindungen stehen nach ihrer pharmakologischen Wirkung den Saponinen und Gallensäuren sehr nahe. Vgl. F. Flury, Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66, 221 (1911).

(Bufo vulgaris), dagegen zeigten Auszüge der Tritonenhaut (Triton cristatus) die Reaktion nicht.

Nach diesen Feststellungen ist das Froschhautsekret ein Gemisch zahlreicher Verbindungen. Es handelte sich nun um die Entfernung der nicht wirksamen Bestandteile, vor allem der eiweißartigen Stoffe aus dem Sekret. Die im nächsten Abschnitt beschriebenen Versuche beziehen sich demgemäß zunächst auf das Verhalten des Sekrets gegen eine Anzahl von Fällungsmitteln.

4. Verhalten des Eskulentenhautsekrets gegen Fällungs- und Lösungsmittel.

In wässerigen Lösungen von Eskulentenhautsekret werden sowohl durch Erhitzen als auch durch Zusatz von Alkohol Abscheidungen von koagulierbarem Eiweiß hervorgerufen. Die Filtrate waren noch stark wirksam und gaben die Biuretreaktion. Vorsichtiger Zusatz verdünnter Mineralsäure bewirkt die Ausfällung von Nukleoproteiden, die durch den Phosphorgehalt der Asche und den Nachweis von Nukleinbasen charakterisiert werden konnten. Durch Alkalien (Kalilauge, Natronlauge, Natriumkarbonat, Ammoniak) entstehen gelblich gefärbte, stark wirksame Niederschläge, die sich beim Stehen an der Luft dunkler, braun bis schwarz färben und außer Kalzium- und Magnesiumsalzen organische Verbindungen enthalten. Der Geschmack erinnert etwas an Gerbsäure. Die Niederschläge gaben die Biuretreaktion.

Ferner wirken fast alle sogenannten Eiweiß- bzw. Alkaloidreagenzien fällend, wie z. B. Goldchlorid, Platinchlorid, Quecksilberchlorid, Jodjodkalium, Metaphosphorsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure. Auch durch Kaliumquecksilberjodid, Uranylazetat, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, dialysiertes Eisenoxychlorid wird die wirksame Substanz aus dem Sekret niedergeschlagen; sie läßt sich aber durch Kochen mit Äthyl- oder Methylalkohol gewöhnlich wieder leicht aus diesen Niederschlägen ausziehen. Setzt man den so erhaltenen alkoholischen Lösungen Äther, Essigester oder Azeton zu, so erhält man sehr wirksame Niederschläge, die aber stets auch die Biuretreaktion zeigen.

Die Filtrate von obengenannten, durch Schwermetallverbindungen usw. hervorgerufenen Niederschlägen erwiesen sich nach quantitativer Fällung meist unwirksam. Vor der Prüfung auf pharmakologische Wirksamkeit waren die Überschüsse des Fällungsmittels durch die bekannten Methoden (Kaliumquecksilberjodid mit feuchtem, frisch hergestelltem Silberoxyd und Schwefelwasserstoff, Uranylazetat durch

Natriumphosphat, Phosphorwolframsäure durch Bariumhydroxyd usf.) entfernt worden. Auch fraktionierte Fällungen führten nicht zum Ziele, d. h. zur Isolierung biuretfreier wirksamer Stoffe. Stets zeigten die wirksamen Anteile auch die Biuretreaktion.

In gleicher Weise waren Versuche zur Isolierung eines biuretfreien Produktes mit Kupferchlorid und Kalilauge[1]) nach der von Schmiedeberg zur Darstellung von Chondroitinschwefelsäure und von Faust bei Schlangengiften mit Erfolg benutzten Methode ergebnislos.

Eine Ausnahme unter den Schwermetallfällungsmitteln bildeten bei den genannten Versuchen nur Bleiessig und Bleiazetatlösung. Die Filtrate von den Bleiniederschlägen waren stets noch stark wirksam. Nach Entfernung des überschüssigen Bleis durch Schwefelwasserstoff[2]) wurden hierbei wirksame, aber stets Biuretreaktion gebende Lösungen erhalten.

Diese bleifreien Filtrate zeigten aber ähnliche Eigenschaften wie die ursprünglich verwendete Sekretlösung und wurden durch fast alle oben genannten Fällungsmittel (Quecksilberchlorid, Goldchlorid, Platinchlorid, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkali, Pikrinsäure, auch Neutralsalze) gefällt. Die Filtrate hiervon waren in der Regel unwirksam.

Verhalten des Eskulentenhautsekrets beim Aussalzen.

Beim Sättigen einer wässerigen Lösung des Sekrets mit Chlornatrium entsteht ein voluminöser weißer Niederschlag, der sich im Tierversuch stark wirksam erweist. Kocht man den Niederschlag mit Alkohol aus, so erhält man die wirksame Substanz in alkoholischer Lösung. Nach Verdampfen des Alkohols wurde sie in Wasser gelöst. Die wässerige Lösung gab die Biuretreaktion und schäumte stark beim Schütteln. Durch Einträufeln der alkoholischen Lösung in Äther wurde die wirksame Substanz wieder ausgeschieden. Nach dem Abfiltrieren wurde sie mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die wässerige Lösung reagierte sauer und zeigte ähnliche chemische Eigenschaften wie die ursprüngliche Sekretlösung. Die Biuretreaktion

---

1) O. Schmiedeberg, Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **28**, 355 (1891).

2) Es kam zuweilen vor, daß die Filtrate vom Bleisulfid unwirksam waren. In solchen Fällen war die wirksame, anscheinend kolloidale Substanz vom Schwefelblei festgehalten worden, konnte aber daraus durch Alkohol wieder extrahiert werden. Das Froschgift wird auch von Tierkohle und Kieselgur adsorbiert.

war positiv, durch die meisten Eiweißfällungsmittel (Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium, Pikrinsäure) entstanden Niederschläge, dagegen wurde durch Bleiazetat und Bleiessig keine Fällung hervorgerufen. Beim Verkohlen der trockenen Substanz entwickelte sich der Geruch nach verbranntem Horn.

Die Aussalzung mit Chlornatrium ist unvollständig und ermöglicht keine quantitative Entfernung der wirksamen Substanz aus der Sekretlösung. Das Filtrat von dem durch Chlornatrium hervorgerufenen Niederschlag ist noch stark wirksam. Während durch weiteren Chlornatriumzusatz ein Niederschlag nicht mehr hervorgerufen werden kann, lassen sich durch Zugabe von Ammonsulfat zum kochsalzgesättigten Filtrat noch weitere Mengen stark wirksamer Substanz ausfällen. Ebenso wird durch Metaphosphorsäure noch wirksame Substanz niedergeschlagen. Auch bei fraktionierter Fällung zeigten die wirksamen Niederschläge stets die Biuretreaktion.

Durch Aussalzen der ursprünglichen Sekretlösung mit Ammonsulfat wird die Hauptmenge der wirksamen Substanz entfernt. Die Fällung durch Ammonsulfat ist also vollständiger als die Chlornatriumfärbung — so bewirkt z. B. Metaphosphorsäure im Filtrat von der Ammonsulfatsättigung keinen weiteren Niederschlag —, sie ermöglicht aber auch keine quantitative Trennung. Im Filtrat war immer noch stark wirksame Substanz enthalten, deren wässerige Lösung die Biuretreaktion zeigte.

Das Ergebnis dieser Versuche machte es wahrscheinlich, daß die wirksame Substanz nicht nur an fällbares Eiweiß gebunden ist, sondern daß sich auch noch im Filtrat nichtkoagulierbare eiweißartige Substanzen (Albumosen und Peptone) finden, an welche die wirksame Substanz des Sekrets gebunden sein kann.

Zur Abscheidung der Eiweißstoffe von Albumosencharakter[1]) benutzte ich die Methode der Sättigung mit Natriumsulfat bei 39° C. Das Filtrat von der hierbei entstandenen Fällung enthielt noch peptonartige Eiweißstoffe, gab infolgedessen starke rotviolette Biuretreaktion und war ebenfalls noch stark wirksam. Beim Schütteln schäumte dasselbe stark.

Auch die Versuche, durch fraktionierte Sättigung mit Zinksulfat und mit Magnesiumsulfat eine biuretfreie wirksame Substanz zu isolieren, waren erfolglos.

1) Hoppe-Seyler, Thierfelder, Chem. Analyse 8. Aufl., S. 418, Berlin 1909.

Verhalten der wirksamen Substanz gegen Lösungsmittel.

Die wirksame Substanz des Froschhautsekrets ist in Wasser leicht löslich. Schon dadurch unterscheidet sie sich von dem in Wasser sehr schwer löslichen Bufotalin des Krötenhautsekrets. An Chloroform gibt weder die frische wässerige Sekretlösung noch das trockene Sekret wirksame Substanzen ab, während sich Bufotalin leicht in Chloroform löst. Dagegen läßt sich aus dem trockenen Froschhautsekret durch heißen absoluten Äthyl- oder Methylalkohol ein beträchtlicher Teil der wirksamen Substanz extrahieren, der in Aussehen und Wirkung weitgehend dem ursprünglichen Sekret gleicht. Der alkohollösliche Teil ist eine spröde, leicht pulverisierbare, die Schleimhäute stark reizende Substanz von gelblicher Farbe und sehr bitterem kratzenden Geschmack. Die wässerige Lösung reagiert gewöhnlich schwach alkalisch, selten schwach sauer und schäumt stark beim Schütteln.

Da durch die Fällungsmittel der sogenannten Peptone, Zinksulfat und Chlorbarium, keine Niederschläge hervorgerufen werden, könnte man annehmen, daß im alkohollöslichen Teil des Sekrets »Peptone« nicht enthalten sind. Auch Gerbsäure erzeugt keinen Niederschlag in der Lösung. Dagegen sind die meisten Farbreaktionen auf Eiweiß bzw. Eiweißspaltungsprodukte noch positiv, z. B. die Biuretreaktion, die Histidinreaktion mit Diazobenzolsulfosäure und Soda, die Reaktionen auf Tryptophan bzw. Pyrrol. Aus konzentrierten wässerigen Lösungen scheiden sich beim Stehen die bekannten kugelig geformten Leuzinkrystalle aus. Außerdem enthält die Lösung alkohollösliche Kalziumverbindungen, die sowohl nach der Veraschung durch Oxalsäurefällung als auch unter dem Mikroskop nach Zusatz von Schwefelsäure in Form von Gipskrystallen nachzuweisen sind. Die fraktionierte Fällung der alkoholischen Lösung durch Äther, Essigester, Azeton und viel Chloroform lieferte zum Teil schneeweiße Fraktionen, die sich am Kaninchenauge, am isolierten Froschherz und an gewaschenen Kaninchenblutkörperchen stark wirksam zeigten. Die intravenöse Injektion wässeriger Lösungen von wenigen Milligramm des Alkoholextraktes bewirkte bei Kaninchen schwere allgemeine Lähmungserscheinungen. Alle Fraktionen gaben die Biuretreaktion und entwickelten beim Erhitzen im Rohr Ammoniakdämpfe und den charakteristischen Geruch nach verbrennendem Horn.

Eine Abtrennung von wirksamer biuretfreier Substanz aus dem alkohollöslichen Anteil des Froschhautsekretes durch Behandlung mit verschiedenen Lösungsmitteln war demnach nicht zu erzielen.

Verhalten des Froschhautsekrets bei der Dialyse.

Die wirksame Substanz aus dem Froschhautsekret diffundiert verhältnismäßig schnell durch Pergamentpapier. Durch Dialyse gelingt wohl die Entfernung eines großen Teiles der beigemengten Eiweißsubstanzen, aber nicht die Isolierung der wirksamen Substanz von biuretreaktiongebenden Verbindungen. Die eingeengten Außenflüssigkeiten des Dialysators unterscheiden sich in ihrem chemischen Verhalten und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit nur wenig von den ursprünglichen Sekretlösungen, sie schäumen beim Schütteln, schmecken bitter kratzend, geben die obengenannten Eiweißreaktionen und mit den verschiedenen Fällungsmitteln, außer Bleiessig und Bleiazetat, Niederschläge, in denen die wirksame Substanz enthalten ist. Auch hier zeigten bei allen Versuchen zur Isolierung die biuretfreien, nicht mehr schäumenden Anteile auch im Tierversuch keine Wirkung mehr.

Trotzdem die wirksame Substanz durch pflanzliche Membran zu diffundieren vermag, scheint sie doch kolloiden Charakter zu haben. Dafür sprechen insbesondere auch die zahlreichen Beobachtungen, daß die Substanz von Niederschlägen leicht mitgerissen und aus der Lösung entfernt wird. Auch beim Schütteln mit Tierkohle oder mit Kieselgur verlieren wässerige Lösungen des Eskulentenhautsekrets ihre Wirksamkeit, wie bereits oben erwähnt wurde.

Verhalten des Froschhautsekrets bei der Hydrolyse.

Die negativen Ergebnisse bei den zahlreichen und mühsamen Versuchen, aus dem Sekret den wirksamen Bestandteil in eiweißfreiem Zustand abzutrennen, machen es sehr wahrscheinlich, daß die wirksame Substanz des Froschhautsekrets nicht frei, sondern an Eiweiß oder eiweißähnliche Stoffe chemisch gebunden ist. Es lag also nahe, durch hydrolytische Spaltung eine Trennung in wirksame und unwirksame Bestandteile zu versuchen.

Die ersten Vorversuche ergaben, daß sowohl beim Erhitzen mit Mineralsäuren, als auch mit Basen leicht eine Zerlegung des Sekrets eintritt, wodurch dasselbe seine pharmakologische Wirksamkeit einbüßt. Erhitzt man beispielsweise das Sekret mit 10%iger Salzsäure 1 Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden und neutralisiert nach dem Erkalten die Flüssigkeit mit Soda, so erhält man eine Lösung, die beim Schütteln nicht mehr schäumt und den bitteren scharfen Geschmack verloren hat. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad zur Trockne und Entfernung der Salze mit absolutem Alkohol erhält man eine pharmakologisch unwirksame

Lösung. Das gleiche Ergebnis wurde durch dreistündiges Erhitzen des Froschsekrets mit $5^0/_0$iger Kalilauge erzielt. Aus den neutralisierten Hydrolysaten scheiden sich massenhaft Leuzinkugeln aus.

Ebenso wie durch längeres Erhitzen mit Säuren und Alkalien wird das Sekret auch durch Fäulnis unwirksam. Läßt man wässerige Lösungen von Froschhautsekret mehrere Tage stehen, so zeigen diese häufig die charakteristische blaugrüne Fluoreszenz von Pyocyaneuskulturen. Unter dem Mikroskop lassen sich dann massenhaft Bakterien (dicke kurze Stäbchen) erkennen. Die gefaulten Flüssigkeiten weisen den charakteristischen Geruch nach Hefe auf. Auch Schimmelpilze wachsen häufig auf faulenden Sekretlösungen. In allen Fällen geht die pharmakologische Wirksamkeit (lokale Reizung, Hämolyse, Herzwirkung) durch die Fäulnis verloren[1]).

Wie die Fäulnisbakterien wirken auch Verdauungsfermente. Schon nach zweistündiger Digestion von Froschhautsekret mit Pepsin in salzsaurer Lösung bei 37—38° wird die Wirkung stark abgeschwächt, bei längerer Einwirkung (6 Stunden) verschwindet die pharmakologische Wirksamkeit vollkommen.

Auch die Einwirkung von Papayotin und frisch hergestellten Fermenten aus der Pankreasdrüse macht das Sekret bald unwirksam.

Über stickstofffreie pharmakologisch wirksame Bestandteile des Eskulentenhautsekrets.

Trotz der leichten Zersetzlichkeit der wirksamen Bestandteile des Froschhautsekrets beim längeren Erhitzen mit starken Säuren und Alkalien gelang bei Verarbeitung größerer Mengen — 40—50 g Trockensubstanz — in mehreren Fällen die Abtrennung von stickstofffreien Verbindungen, die nach allen Beobachtungen in naher Beziehung zu den wirksamen Substanzen stehen.

Die feingepulverte Trockensubstanz des Sekrets wurde zu diesem Zweck durch mehrstündiges Extrahieren mit Äther und darauf noch mit Chloroform im Soxhletapparat von Cholesterin, Fetten, Lipoiden usw. befreit, getrocknet, hierauf in etwa der zehnfachen Menge Wasser gelöst und die dialysierte Lösung mit Bleiessig gefällt. Das Filtrat vom Bleiniederschlag wurde nach Entfernung des überschüssigen Bleis als Sulfid, sodann des Schwefelwasserstoffs durch einen

1) Die oben angeführten Befunde zeigen, daß es sich um ein Gift für das tierische Protoplasma handelt und daß die am Tier gemachten Beobachtungen nicht ohne weiteres auf pflanzliche Organismen, wie Bakterien und Schimmelpilze, übertragen werden dürfen.

Luftstrom, mit so viel konzentrierter Salzsäure versetzt, daß der Gehalt an Chlorwasserstoff etwa 5—10% betrug. Nach 10 bis 30 Minuten langem Erhitzen bis zum Sieden wurde die Mischung erkalten gelassen und sodann mit Äther, Essigester und Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des mit wenig Wasser gewaschenen und mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrockneten Extraktionsmittels hinterblieben fast stets, wenn auch in geringer Ausbeute, in Wasser nicht, oder nur schwer lösliche, amorphe Rückstände von harzartigem Charakter. Durch Behandlung mit niedrigsiedendem Petroläther wurden beigemengte Fettsäuren und ähnliche Substanzen entfernt. Wiederholt man vorsichtig den Prozeß (Erhitzen der Sekretlösung mit Salzsäure und nachfolgende Ausschüttelung), so läßt sich die Ausbeute meist noch etwas vergrößern.

Die Produkte der Säurehydrolyse waren nicht einheitlich und identisch. Es handelt sich um Gemische von neutralen Verbindungen mit Säuren. Durch Behandlung mit Soda wird nur ein Teil in Salze übergeführt, dagegen bilden beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge auch die neutralen Verbindungen Kaliumsalze. Offenbar liegen Laktone, d. h. Anhydride von Oxysäuren, vor. Auch beim kurzdauernden Erhitzen wässeriger Sekretlösungen mit 5%iger Kalilauge und mit gesättigter Bariumhydroxydlösung konnten saure ungesättigte, allerdings viel schwächer wirksame Verbindungen gewonnen werden. Nach höchstens halbstündiger Einwirkung des Alkalis läßt man die Mischung erkalten, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an und schüttelt die saure Lösung mit Äther und Chloroform aus. Nach dem Verdampfen des gewaschenen und getrockneten Lösungsmittels hinterbleiben fett- oder harzartige Rückstände. Das Verfahren wurde jeweils 3—4 mal wiederholt. Auch beim Sättigen mit Chlornatrium scheiden sich wirksame Substanzen in geringer Menge ab.

Soweit die geringe Menge der erhaltenen Substanzen es gestattete, wurde noch eine weitere Reinigung durch Behandlung mit verschiedenen Lösungsmitteln versucht. In Petroläther sind die Rückstände nur zum Teil löslich. Chloroform löst sie leichter als Äther. Durch Überführung in schwer lösliche Kalzium- und Bariumsalze, Zersetzung der Salze durch Mineralsäuren oder durch Kochen mit Sodalösung wurden mehrere Fraktionen erhalten, die sich durch ihre Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln, Geschmack, Schmelzpunkt bzw. Zersetzungspunkt, sowie durch den Grad ihrer pharmakologischen Wirkung unterschieden.

Die durch Alkalihydrolyse erhaltenen Fraktionen hatten Säurecharakter und erwiesen sich als stickstofffrei. Ihre Lösungen

in verdünntem neutralen Alkohol reagierten gegen Lakmus sauer. Sie lösen sich in Alkalien und fallen z. T. beim Ansäuern wieder aus. Ferner dürften ungesättigte Verbindungen vorliegen, da beim Versetzen der sodaalkalischen Lösungen mit Kaliumpermanganat schnell Entfärbung eintritt. Eine Fraktion gab mit Alkalien stark schäumende Lösungen. Der Geschmack ist bitter, z. T. scharf und kratzend. Beim Erhitzen der trockenen Substanzen im Glasröhrchen entwickeln sich aromatisch riechende Dämpfe. Die meisten Fraktionen haben einen unscharfen Schmelzpunkt, gewöhnlich zersetzen sich die Substanzen beim Erhitzen langsam unter Gasentwicklung. Bei den zwei »reinsten«, sauren Fraktionen lag der Zersetzungspunkt bei schneller Erhitzung zwischen 140 und 144°. Es kann sich demnach nicht um die bekannten höheren Fettsäuren, wie Palmitinsäure, Stearinsäure usw. handeln, da ja deren Schmelzpunkte weit niedriger gelegen sind.

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß einige der hier beschriebenen Bestandteile des Froschhautsekrets bzw. die denselben nahestehenden Hydrolysenprodukte die Liebermannsche Cholestolreaktion zeigen. Wird die Lösung genannter Substanzen in Essigsäureanhydrid mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt, so treten je nach den Mengenverhältnissen nacheinander verschiedene schöne Färbungen auf. Meist färbt sich die Mischung zunächst rot, dann über violett und blau schließlich grün. Die gleiche Farbenreaktion geben außer Cholesterin[1]) auch das krystallisierte reine Bufotalin, viele Derivate der Cholsäure, manche Saponine, Terpene und Harzsäuren[2]).

Ferner zeigen die genannten Produkte aus dem Froschhautsekret auch beim Lösen in Schwefelsäure die für Bufotalin, verschiedene Gallensäuren und auch manche Cholesterinderivate charakteristische Fluoreszenzerscheinung. Löst man eine geringe Menge der harzigen stickstofffreien Rückstände aus dem Froschhautsekret in kalter konzentrierter Schwefelsäure, so entsteht eine gelbe, gelbrote oder braunrote Färbung, während die Flüssigkeit stark gelbgrüne Fluoreszenz aufweist.

Möglicherweise handelt es sich bei den beschriebenen Substanzen um Abbau- oder Oxydationsprodukte des Cholesterins. Auch im ätherlöslichen Anteil des ursprünglichen Sekretes, im »Ge-

1) Bei dem Darstellungsgang der von mir aus dem Froschhautsekret isolierten sauren Produkte ist eine Beimengung von Cholesterin, an die man allenfalls denken könnte, ausgeschlossen.

2) Hoppe-Seyler, Thierfelder, a. a. O. S. 315.

samtfett«, scheinen Oxycholesterine enthalten zu sein. Wenigstens deuten hierauf die Absorptionserscheinungen im Spektrum bei der Essigsäure-Schwefelsäurereaktion nach Lifschütz[1]).

Eine Abtrennung dieser Verbindungen aus den geringen Fettmengen wurde nicht versucht.

Von Wichtigkeit ist ferner die Feststellung, daß die stickstofffreien Substanzen des Froschhautsekrets pharmakologisch stark wirksam sind. Sie zeigen die bei allen Untersuchungen als Kriterium benützten Wirkungen.

1. Sie hämolysieren gewaschene Kaninchenblutkörperchen noch in Lösungen von etwa 1 : 6000.

2. Sie besitzen stark lokal reizende Wirkung auf das Kaninchenauge.

3. Sie verursachen am isolierten Froschherz Verstärkung der Systole und systolischen Stillstand. Eine Verlangsamung der Schlagfolge tritt häufig, aber nicht regelmäßig ein. Zur Verwendung kamen stets isotonische, mit Chlornatrium usw. versetzte Lösungen der Substanzen, bzw. ihrer Natriumsalze. Die Herzwirkung nach subkutaner Injektion von 1—3 mg in den Rückenlymphsack von Temporarien (35—42 g Körpergewicht) ist sehr gering, meistens tritt nur eine vorübergehende Beschleunigung der Herztätigkeit ein. Größere Versuchsreihen konnten aus Mangel an Material nicht angestellt werden. Aber auch diese Versuche ließen erkennen, daß die geprüften Substanzen aus der Froschhaut in ihrer Herzwirkung weniger an die Digitalisgruppe als an diejenige der Saponinsubstanzen erinnern. Hiermit im Einklang steht auch die hämolytische und lokal reizende Wirkung.

Nicht nur die chemischen Reaktionen, sondern auch die pharmakologische Wirkung der Substanzen aus dem Froschhautsekret deuten demnach auch auf Analogien mit den Gallensäuren hin. Dadurch wird die Vermutung gestärkt, daß die Substanzen des Eskulentensekrets in Beziehung zum Cholesterin stehen. Es kann heute wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, daß nicht nur die Cholsäure, sondern auch das Bufotalin mit dem Cholesterin verwandt ist[2]). Nach Wieland und Weil[3]) enthält die Cholsäure nur eine Ringbindung mehr als das Bufotalin. Ferner besitzen gewisse Oxydationsprodukte

---

1) J. Lifschütz, Der Abbau des Cholesterins in den tierischen Organen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 91, 311 (1914).

2) E. St. Faust, a. a. Q. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 47, 278 und 307 (1902).

3) Wieland und Weil, a. a. O. S. 3319.

des Cholesterins nach meinen Untersuchungen[1]) die gleichen pharmakologischen Wirkungen wie die Gallensäuren und Saponinsubstanzen. Die von mir aus dem Froschhautsekret isolierten Substanzen schließen sich nach ihrem chemischen und pharmakologischen Verhalten eng an die letztgenannten Verbindungen an. Die Annahme, daß es sich bei ersteren um Stoffe handelt, die bei der Oxydation bzw. bei dem Abbau des Cholesterins entstehen, gewinnt durch die besonderen, bei der Hautatmung der Amphibien in Frage kommenden Stoffwechselverhältnisse noch an Wahrscheinlichkeit.

III. Über die Hautsekrete einiger anderer Amphibien.

Im Anschluß an die im vorhergehenden beschriebenen Untersuchungen über das Hautsekret des Wasserfrosches sind im folgenden anhangsweise noch einige Angaben über das Hautsekret anderer Amphibien beigefügt. Diese Beobachtungen bieten nicht nur ein gewisses Interesse als vergleichende Feststellungen, sondern auch als Vorversuche für weitere, sich aus ihnen ergebende Forschungen.

Das Hautsekret von Rana temporaria (Gras- oder Landfrosch).

Reizt man Grasfrösche in der auf S. 325 näher beschriebenen Weise, so erhält man gewöhnlich eine fast klare oder schwach milchig getrübte, gelblichweiße Flüssigkeit von bitterem Geschmack, die beim Schütteln stark schäumt. Dieselbe reagiert schwach alkalisch und gibt die Biuretreaktion, sowie die übrigen S. 363 genannten Eiweißreaktionen. Mit Diazobenzolsulfosäure und Soda entsteht eine intensiv rote, mit Eisenchlorid eine bräunlichrote, mit Kalilauge und Jodjodkali eine purpurrote oder violette Färbung.

Wie in seinem Aussehen und chemischen Verhalten, so steht das Sekret von Rana temporaria auch in seiner pharmakologischen Wirkung dem Eskulentenhautsekret sehr nahe. Es erweist sich lediglich als weniger stark wirksam.

Für Temporarien ist das eigene Hautsekret bei Injektion in die Rückenlymphsäcke im allgemeinen wenig giftig, doch tritt auch hier bei Verwendung großer Dosen, z. B. 0,2—0,3 g Trockensubstanz für 30—40 g schwere Grasfrösche, tödliche Vergiftung ein. Die Tiere zeigen allerdings meist erst nach 1—2 Tage Lähmungserscheinungen und starke Ödembildung und gehen nach Ablauf von 2—4 Tagen zu-

1) F. Flury, Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66, 237 (1911).

grunde. Bei vergleichenden Versuchen ergab sich, daß die für Temporarien tödlich wirkenden Mengen von Temporarienhautsekret nach Injektion an Eskulenten in der Regel überhaupt keine Vergiftungserscheinungen bewirkten. Also auch hier zeigten Eskulenten weit größere Resistenz gegen die Wirkung des Hautsekrets als Temporarien (vgl. S. 355).

Die Wirkung des Temporariensekrets geht beim Erhitzen auf dem Wasserbad nicht verloren.

Im übrigen bewirkt das Temporariensekret an der Conjunctiva von Fröschen, Katzen und Kaninchen wie das Eskulentensekret lokale Reizung, Entzündung und gegebenenfalls auch Nekrose. Kaninchen zeigen nach Einträufelung von einigen Tropfen der wässerigen Lösung des durch elektrische Reizung erhaltenen Hautsekrets sofort lebhafte Unruhe und energische Abwehrbewegungen, es kommt bald zu starker Tränenabsonderung, Rötung und Ödem der Conjunctiva und später zu Eiterung und bleibender Hornhauttrübung. Bei Katzen treten ganz ähnliche Erscheinungen auf, meistens ist auch noch starke Salivation vorhanden.

Auch die Veränderungen am isolierten Froschherzen sind analog wie die durch das Eskulentensekret bewirkten. Am Herzen in situ lassen sich unter Umständen der Digitaliswirkung ähnliche Erscheinungen beobachten. Am Froschgefäßpräparat nach Laewen-Trendelenburg ließ sich intensive Verengerung der Gefäße schon durch außerordentlich geringe Konzentrationen der isotonischen Sekretlösung hervorrufen. Die Pupille des isolierten Froschbulbus wird auch durch vorher längere Zeit erhitztes Sekret stark erweitert.

Auch die hämolytischen Eigenschaften sind wie beim Eskulentensekret nachzuweisen. Gewaschene Blutkörperchen vom Kaninchen, Hund, Frosch (R. esculenta und R. temporaria) werden durch das Temporarienhautsekret schnell hämolysiert.

Soweit diese Beobachtungen ein Urteil zulassen, kann man wohl annehmen, daß die wirksamen Bestandteile des Hautsekrets beider Froscharten identisch sind. Bei R. temporaria scheint das Hautsekret nur reicher an Schleim zu sein. Diese Annahme findet eine Stütze durch die morphologischen Befunde, nach denen bei den Temporarien die »Gift- oder Körnerdrüsen« weniger zahlreich sind als bei den Eskulenten.

Das Hautsekret von Hyla arborea (Laubfrosch).

Das durch elektrische Reizung von Laubfröschen gewonnene Sekret ist eine schwach getrübte, opalisierende oder weißlich ge-

färbte Flüssigkeit, die stark schäumt und kratzend bitter schmeckt. Der beim Schütteln entstehende Schaum hängt fest zusammen, ist mit Wasser schwer benetzbar und hat eigentümlich fettiges Aussehen. Die Sekretlösungen trüben sich beim Aufkochen und zeigen starke Biuretreaktion. Mit Alkalien (Kali- oder Natronlauge) und Jodlösung entsteht purpurrote Färbung. Auch das Sekret von Hyla arborea besitzt intensiv lokal reizende Wirkung an der Conjunctiva von Kaninchen, Katzen und Hunden. Noch sehr verdünnte, schwach alkalisch reagierende Lösungen des Sekrets in Ringerscher Flüssigkeit verursachen bei Kaninchen neben Wisch- und Abwehrbewegungen starke Tränensekretion, heftige Chemosis und sonstige Entzündungserscheinungen. Auch Hunde schließen nach Einträufelung der Sekretlösung in den Bindehautsack sofort das Auge, wischen heftig, lecken die Schnauze und die Nase und äußern Schmerzenslaute.

Bei einer kleinen Temporaria mit gefenstertem Herzen trat nach Injektion einiger Tropfen des Sekrets in die Schenkellymphsäcke zunächst Pulsbeschleunigung, dann Verlangsamung und verstärkte Systole, nach 2 Stunden systolischer Stillstand ein. Auch bei direkter Applikation einiger Tropfen auf das Froschherz in situ von Temporarien kam es bald zu starker Verlangsamung der Herztätigkeit und nach 2 Stunden zum systolischen Stillstand des Ventrikels.

Weiter ist das Hautsekret des Laubfrosches sehr stark hämolytisch wirksam. Sowohl gewaschene Kaninchenblutkörperchen, als auch 1%ige Mischungen von defibriniertem Menschen-, Schweine-, Kaninchen- und Meerschweinchenblut mit Ringerlösung wurden durch Zusatz geringster Mengen des Hautsekrets momentan hämolysiert.

Die Wirkung des Hautsekrets wird durch Erhitzen aufgehoben. Kocht man die Sekret-Ringerlösung 5 Minuten lang, so verliert sie sowohl ihre lokal reizende, als auch die hämolytische Wirkung fast vollkommen.

Das Hautsekret von Bombinator igneus (Unke).

Das durch elektrische Reizung von Unken erhaltene Hautsekret ist eine meist klare, farblose, schwach alkalisch reagierende, stark schäumende Flüssigkeit von scharfem, auf der Zunge brennendem Geschmack. Wie die anderen Amphibienhautsekrete ist es eiweißhaltig und gibt starke Biuretreaktion. Mit Jod und Alkali entsteht die bereits beschriebene Purpurfärbung. Die lokal reizende Wirkung am Kaninchenauge ist sehr stark. Es können hier je nach der Menge des applizierten Sekrets alle im vorhergehenden beschrie-

benen Erscheinungen auftreten. Auch an der Haut der Froschlymphsäcke kommt es nach subkutaner Injektion zu starken Reizerscheinungen (Ödeme und Gefäßerweiterung).

Nach Injektion des Sekrets in die Lymphsäcke von Temporarien ließ sich eine charakteristische Herzwirkung nicht feststellen, dagegen bewirkt die Aufträufelung einiger Tropfen der Sekretlösung in Ringerscher Flüssigkeit Verlangsamung der Schlagfolge und systolischen Stillstand des Ventrikels. Bei geeigneter Dosierung kommt es zunächst zum vorübergehenden systolischen Stillstand, darauf aber wieder zur Erholung des Herzens, das nach mehreren Stunden wieder normal oder etwas verlangsamt arbeitet. Auch der alkohollösliche Teil der Trockensubstanz verursacht ähnliche Herzwirkung.

Von besonderem Interesse ist die Wirkung des Sekrets auf die roten Blutkörperchen. Außer der hämolytischen Wirkung trat bei allen untersuchten Blutarten (Rinder-, Kaninchen-, Eskulenten-, Temporarien- und Bombinatorblutkörperchen) Agglutination der Erythrocyten auf, und zwar sowohl bei gewaschenen Blutkörperchen als auch bei verdünntem Blut. Zuerst werden die roten Blutkörperchen agglutiniert, dann kommt es zur Hämolyse.

Das Hautsekret von Bufo vulgaris, var. cinerea (Kröte).

Über das Aussehen, die chemischen Eigenschaften und die pharmakologischen Wirkungen des nativen Krötenhautsekrets und über seine wirksamen Bestandteile sind wir durch zahlreiche interessante Untersuchungen[1]) sehr eingehend unterrichtet. Aus diesem Grunde genügen hier einige kurze Bemerkungen.

Das Krötenhautsekret ist eine rahmähnliche Masse und enthält mehr in Wasser unlösliche Stoffe als alle übrigen von mir untersuchten Amphibienhautsekrete. Wie diese ist es stark eiweißhaltig und gibt alle bekannten Eiweißreaktionen. Mit Diazobenzolsulfosäure und Soda entsteht eine tiefblutrote, mit Jod und Alkali eine prächtig purpurrote oder violette Färbung. Die Auffindung großer Mengen von Adrenalin im Sekret von Bufo agua legte eine chemische Prüfung auf Adrenalin nahe. Versetzt man das Krötenhautsekret mit verdünnter Eisenchloridlösung, so nimmt die Mischung, vor allem beim Stehen, bald schöne smaragdgrüne oder blaugrüne Färbung an. Besonders schön ist die Färbung beim Verdunstenlassen einer Ver-

1) Ältere Literatur vgl. Faust, Über Bufonin und Bufotalin. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 47, 278 (1902).

reibung von Sekret mit Eisenchloridlösung auf dem Uhrglas am Rande sichtbar. Demnach scheint auch im Sekret der gewöhnlichen einheimischen Kröte Adrenalin oder vielleicht eine Vorstufe, die erst beim Stehen an der Luft in dieses übergeht, enthalten zu sein.

Über die Wirkung auf das Herz sind wir genau unterrichtet. Dieselbe entspricht im allgemeinen auch beim ursprünglichen Sekret der Digitaliswirkung, die auf den Gehalt an dem krystallisiert gewonnenen Bufotalin zurückzuführen ist.

Einigermaßen überraschend waren die Ergebnisse bei Prüfung der lokalen Reizwirkung und der hämolytischen Wirksamkeit. Die lokal reizende Wirkung des Krötenhautsekrets ist verhältnismäßig gering. An der Conjunctiva des Kaninchens erwies sie sich jedenfalls weit schwächer als die Wirkung der Froschhautsekrete.

Ferner zeigte es sich bei meinen Versuchen, daß dem Hautsekret der gewöhnlichen Kröte die hämolytische Wirksamkeit fehlt. Weder 1%ige Blut-Ringerlösung-mischungen (Mensch, Kaninchen, Schwein, Meerschweinchen) noch gewaschene Blutkörperchen wurden durch das Krötenhautsekret in nennenswertem Betrage hämolysiert. Dies gilt für Hautauszüge, die durch Zerreiben von Krötenhäuten mit Glasscherben und Ringerlösung hergestellt waren, sowie für ausgedrücktes Parotidensekret und für das durch elektrische Reizung erhaltene Hautdrüsensekret.

Die hämolytische Wirkung ist auch nach stundenlangem Stehen der Proben minimal oder sie fehlt meistens vollkommen. Gewöhnlich färben sich die Proben unter Methämoglobinbildung violettstichig. Das durch elektrische Reizung gewonnene Sekret bewirkt schwache Agglutination der Erythrocyten.

Die in der Literatur enthaltenen Angaben über das »Krötengift«, speziell über die hämolytische Wirkung des »Phrynolysins« aus dem Krötengift lassen sich mit meinen Befunden scheinbar nicht in Einklang bringen. Die Durchsicht der Originalveröffentlichung von Pröscher[1]) zeigte mir jedoch, daß sich die Untersuchungen dieses Autors fast durchweg nicht mit dem Gift der gewöhnlichen Kröte (Gartenkröte, Bufo), sondern mit dem Gift der Unke (Feuerkröte, Bombinator) befassen. Das »Phrynolysin« Pröschers dürfte demnach nicht als Krötengift, sondern eher als Unkengift zu bezeichnen sein.

1) Fr. Pröscher, Zur Kenntnis des Krötengiftes. Hofmeisters Beiträge I, S. 555, 1902.

Eine Probe reinsten krystallisierten Bufotalins, das mir von Herrn Prof. Faust überlassen wurde, zeigte am Frosch die typische Digitaliswirkung, dagegen an gewaschenen Kaninchenblutkörperchen keine Spur von hämolytischer Wirkung.

Zusammenfassung.

Das durch elektrische Reizung von Fröschen ausgeschiedene Sekret der Hautdrüsen wurde einer eingehenden und systematischen pharmakologischen und chemischen Prüfung unterzogen. Bei Verarbeitung des Sekrets von mehr als 1500 Wasserfröschen ließ sich zunächst folgendes feststellen.

Im Hautsekret des Wasserfrosches sind, wie bei sämtlichen anderen untersuchten Froscharten, pharmakologisch sehr stark wirksame Substanzen enthalten. Die tödlich wirkende Konzentration der wässerigen Lösung des trockenen Sekrets beträgt für Froschlarven und Fische 1 : 80000.

Die intravenöse Injektion des frischen Sekrets oder wässeriger Lösungen seines Trockenrückstandes verursacht besonders bei Warmblütern schwere Vergiftungserscheinungen. Bei Kaninchen kommt es zu Respirationsbeschleunigung, Dyspnoe, Krämpfen und allgemeinen zentralen Lähmungserscheinungen. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Respiration. Die letale Dosis des getrockneten Sekrets für Kaninchen bei intravenöser Einverleibung schwankte zwischen 6 und 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Das frische Sekret ist noch weit giftiger. Bei Hunden und Katzen ist außerdem noch erhebliche Verstärkung der Darmperistaltik mit Erbrechen und Durchfall zu beobachten. Dagegen führt die subkutane Injektion selbst sehr hoher Dosen in der Regel nur zu geringen Vergiftungserscheinungen, auch bei Darreichung des Sekrets in den Magen und Darmkanal bleiben resorptive Vergiftungssymptome aus. Dies kommt daher, weil die wirksame Substanz des Sekrets im Organismus gebunden und vom Unterhautzellgewebe und vom Magen-Darmkanal aus nicht oder nur langsam resorbiert wird. Das Froschhautsekret besitzt weiter stark lokal reizende Eigenschaften, die sich schon beim Zerreiben des scharf bitter und kratzend schmeckenden trockenen Sekrets an den Schleimhäuten der Augen und der Atemwege bemerkbar machen. Nach subkutaner Injektion, die sehr schmerzhaft ist, kann es zu Abszessen und Nekrosen kommen, die Einträufelung des Sekrets in den Bindehautsack von Kaninchen verursacht hochgradige Entzündung mit Chemosis, Eiterung, Hornhauttrübung, Leukombildung, Lidverwachsungen usw. Die Muskulatur des Herzens wird schon durch

schwache Konzentrationen gelähmt; am isolierten Froschherzen kommt es zum systolischen Stillstand. Die Erscheinungen am Herzen erinnern jedoch mehr an die Wirkungen der Saponine, als der Digitalisstoffe. Die Herzwirkung wird durch Vermischen des Sekrets mit Blut völlig aufgehoben, ein weiterer Beweis für die Bindung des Giftes durch die verschiedenen Zellen und Organe. Auch die Skelettmuskeln des Frosches werden durch sehr verdünnte Sekretlösungen maximal und dauernd kontrahiert; am Zupfpräparat lassen sich die gleichen Veränderungen beobachten wie bei der Einwirkung von Muskelgiften der Purinreihe auf isolierte Muskelfasern. Auch der rhythmisch gereizte isolierte Froschgastrocnemius wird durch Berührung mit Hautsekretlösungen unter zunehmender Verkürzung gelähmt. Glattmuskelige Organe, wie der überlebende, isolierte Meerschweinchen- oder Rattenuterus und der Katzendarm, stellen unter dem Einfluß des Sekrets (1 : 10000 Ringer) ihre automatischen Kontraktionen fast momentan ein. Wie die Muskeln werden auch die Nerven, gegebenenfalls nach vorausgehender Steigerung der Erregbarkeit, gelähmt. Der Blutdruck sinkt bei intravenöser Injektion an Katzen sowohl nach kleinsten, als auch nach letalen Dosen des Sekrets. Dagegen bewirkt das Hautsekret selbst noch in hoher Verdünnung (1 : 200000) am Froschgefäßpräparat nach Laewen-Trendelenburg Verengerung und auch völligen Verschluß der Gefäße. Die Pupille des enukleierten Froschbulbus erfährt durch Sekretlösungen (1 : 25000) maximale, lang andauernde Erweiterung.

Eine weitere sehr charakteristische Eigenschaft ist die intensive hämolytische Wirksamkeit, die an sämtlichen untersuchten Blutkörperchen (Mensch, Hund, Kaninchen, Rind, Schwein, Ziege, Taube, Huhn, Frosch, Esculenta und Temporaria) nachgewiesen werden konnte. Durch Zusatz alkoholischer Cholesterinlösung läßt sich die Hämolyse hemmen oder völlig aufheben.

Nach seiner chemischen Zusammensetzung besteht das Froschhautsekret in der Hauptmenge aus Eiweiß und Eiweißabbauprodukten. Von stickstoffhaltigen Bestandteilen konnten nachgewiesen werden koagulierbares Eiweiß, Muzin, Albumosen, Peptone, Aminosäuren (Leuzin), Nukleoproteide, Purinbasen. Der in organischen Lösungsmitteln (Äther, Chloroform) lösliche Teil enthält im wesentlichen Cholesterin und Cholesterinester, Lezithin und niedere flüchtige Fettsäuren, wie Buttersäure und dergleichen, dagegen nur in sehr geringer Menge Glyzerinester. In der Asche fanden sich Kalzium, Magnesium, Kalium, Na-

trium, Chlor, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kohlensäure und Spuren von Kieselsäure und Eisen. Die Farbenreaktionen des Hautsekrets deuten auf Gegenwart von Histidin, Tryptophan (Pyrrol), Cystin und das Vorhandensein eines Kohlehydratkomplexes. Freies Adrenalin konnte nicht einwandfrei nachgewiesen werden. Das mit Kali- oder Natronlauge versetzte Sekret färbt sich auf Zusatz von Jodlösung prachtvoll violett oder purpurrot.

Der Nachweis der in jeder Körperzelle vorhandenen Kern- und Protoplasmabausteine darf als Beweis dafür gelten, daß es sich beim Forschhautsekret um ein Zerfallsprodukt ganzer Epithelzellen handelt, und liefert somit eine chemische Bestätigung der auf anatomisch-morphologischem Wege gemachten Beobachtungen.

Dem Eskulentenhautsekret schließen sich nach ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften die Hautsekrete von Rana temporaria, Hyla arborea und Bombinator igneus an. Ersteres ist ärmer an Körnerdrüsensekret und deshalb weniger wirksam, das Unkensekret bewirkt zuerst Agglutination und dann Hämolyse. Im Verhältnis zu diesen Sekreten ist die hämolytische Wirkung des Krötenhautsekretes äußerst gering. Sie kann völlig fehlen. Auch die lokale Reizwirkung tritt gegenüber dem Froschhautsekret stark zurück.

Als Träger der pharmakologischen Wirksamkeit des Eskulentenhautsekrets konnten verschiedene stickstofffreie Substanzen, von teils neutralem, teils saurem Charakter isoliert werden, die im Sekret, wie es scheint, nicht frei, sondern an andere Bestandteile chemisch gebunden sind. Die neutralen Verbindungen haben den Charakter von Säureanhydriden (Laktonen). Nach ihren Farbenreaktionen mit Schwefelsäure (grüne Fluoreszenz) und mit Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid (Cholestolreaktion) stehen sie anscheinend sowohl dem Cholesterin und dem Bufotalin des Krötengiftes, als auch den Gallensäuren und Saponinen chemisch nahe.

Auch nach ihren pharmakologischen Eigenschaften gehören die wirksamen Bestandteile des Froschhautsekrets, deren weitergehende chemische Charakterisierung noch nicht durchgeführt werden konnte, ebenso wie manche Schlangengifte (Ophiotoxin und Crotalotoxin) und saure Oxydationsprodukte des Cholesterins zur Gruppe des Sapotoxins und der Gallensäuren.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

81. Band 1.–3. Heft

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

81. Band 1.–3. Heft

(Mit 65 Figuren und Tafel I/II)

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1917

Ausgegeben am 5. Juni 1917

No. 5776 P. 26. 5. 17

INHALT.

Seite

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

81. Band 4.–6. Heft

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

81. Band 4.–6. Heft

(Mit 7 Figuren und 25 Kurven)

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1917

Ausgegeben am 26. Juli 1917

INHALT.

Seite

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. E. Schmiedeberg, Straßburg i. E.